

# Клінічна генетика і перинатальна діагностика

---

№ 1 (2)  
**2013**

**Головний редактор:** **Гречаніна Олена Яківна** — член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри медичної генетики Харківського національного медичного університету, Директор Українського інституту клінічної генетики ХНМУ, Генеральний директор Харківського спеціалізованого медико-генетичного центру, Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України «Генетика медична, генетика лабораторна»

**Редакційна колегія:**

**Богатирьова Раїса Василівна** — член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, професор, Міністр охорони здоров'я України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки

**Запорожан Валерій Миколайович** — академік НАМН України, д-р мед. наук, професор, ректор Одеського національного медичного університету, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки

**Лісовий Володимир Миколайович** — член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, професор, ректор Харківського національного медичного університету

**Горovenko Наталія Григорівна** — член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри медичної та лабораторної генетики НМАПО імені П.Л. Шупика

**Гордієнко Ірина Юрїївна** — д-р мед. наук, професор, завідувач відділення медицини плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

**Редакційна рада:**

Безродна А.І. (Харків), Бужієвська Т.І. (Київ), Волосовець О.П. (Київ), Ворсанова С.Г. (Москва), Галаган В.О. (Київ), Гречаніна Ю.Б. (Харків), Даниленко Н.Г. (Мінськ), Жадан І.А. (Харків), Звягінцева Т.В. (Харків), Іванова І.Б. (Харків), Лебедєв І.Н. (Томск), Маталон Р. (Техас), Меєр Д. (Відень), Молодан Л.В. (Харків), М'ясоєдов В.В. (Харків), Назаренко Л.Г. (Харків), Назаренко Л.П. (Томск), Ніколаєва Є.О. (Москва), Папіташвілі А.М. (Тбілісі), Рубінська Н.В. (Харків), Святова Г. С. (Алмати), Сенаторова Г.С. (Харків), Семеонова М. (Софія), Сухоруков В.С. (Москва), Тарабан І.А. (Харків), Танцюра Л.М. (Харків), Юров Ю.Б. (Москва), Юров І.Ю. (Москва)

Журнал «Клінічна генетика і перинатальна діагностика» засновано у липні 2012 р.  
Свідоцтво про реєстрацію №19197-7996Р

**Адреса редакційної колегії**

Український інститут клінічної генетики ХНМУ  
61022, м. Харків, пр. Правди, 13  
тел. +38 (057) 707-16-74  
e-mail: kgapd@mail.ru.

ГРЕЧАНИНА Ю. Б.

*Харьковский специализированный медико-генетический Центр, г. Харьков, Украина  
Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина  
Украинский институт клинической генетики, г. Харьков, Украина*

## АУТИЗМ КАК ПОЛИКАУЗАЛЬНОЕ РАССТРОЙСТВО

**Резюме.** В работе рассмотрены основные вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения аутизма и аутичного расстройства поведения, основанные на персонализированном подходе. Опубликованы современные мировые данные, касающиеся проблемы аутизма. Большое внимание уделено рассмотрению генетической составляющей аутизма. Разработан алгоритм обследования пациента с аутичным спектром нарушения поведения.

**Ключевые слова:** аутизм, диета, алгоритм обследования

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время аутизм становится все более глобальной проблемой, которая имеет склонность к неуклонному росту, «обрастая» все новыми подробностями возникновения, разным временем манифестации и варибельным течением. Аутизм имеет коварные маски, он скрывается за частыми диагнозами, такими как задержка психоречевого развития, синдром двигательной расторможенности и дефицита внимания, минимальная мозговая дисфункция, психоорганическое поражение ЦНС. Грань различия между этими состояниями очень тонка, и часто незаметна, поэтому разные врачи могут поставить диагнозы, выглядящие различными, но однако скрывающие под собой один комплексный вид нарушения развития психики – аутизм. Существуют различные взгляды на толкование понятия аутизм – для одной группы врачей, это только психиатрический диагноз, который включает в себя заболевание, определенное в 1908 году Блейлером, который использовал это слово (от греческого «autos», означающее «сам») для описания ухода от социальной жизни, наблюдающегося у взрослых людей, больных шизофренией или описанное доктором Каннером в 1943 году в книге «Аутистические нарушения эмоционального контакта», который определил признаки, характерные всем аутистам или результаты опубликованной Гансом Аспергером в 1944 году диссертации, посвященной «аутистической психопатии» у детей.

Значительный вклад генетиков в изучение проблемы аутизма неоспорим, с помощью генетиков, удалось классифицировать причины, собрать и придать упорядоченный вид аутизму. В настоящее время, по данным современных авторов (Geschwind D.H. (2008), London E. (2007), Fernandez B.A. (2010), Е.Я. Гречанина (2013)), **аутизм** представляет собой сложное нейробиологическое нарушение, являющееся результатом действия пре-, интра- и постнатальных факторов, генетических, эко- и эпигенетических

воздействий, как на строение, так и на функцию генома. Кроме триады классических нарушений поведения аутистов, могут также отмечаться умственная отсталость, эпилептиформные проявления, микроцефалии и пороки развития (Levy S.E., Mandell D.S., Schultz R.T., 2009).

### КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АУТИЗМА

Характерными чертами расстройств аутистического спектра являются:

1. *Нарушения коммуникации.*
2. *Нарушения речевого развития.*
3. *Дети с аутизмом имеют особенности восприятия.*
4. *Неравномерность развития психических функций.*
5. *Повышенную пресыщаемость.*
6. *Стереотипное, однообразное поведение.*
7. *У подавляющего большинства детей с аутизмом слабо развита или не развита вообще способность к подражанию, имитации.*
8. *Очень важны особенности интеллектуального развития.*

По данным зарубежных и отечественных авторов от 70 - 75% детей с аутизмом (особенно при атипичном аутизме) страдают той или иной степенью интеллектуальной недостаточности. Неравномерность развития аутичных расстройств ярко проявляется и в отношении интеллектуальных функций. Так развитие одних интеллектуальных функций может опережать возрастную норму, других – значительно отставать.

### КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время используется несколько классификаций нарушений аутистического спектра. Все описанные ниже классификации аутистических симптомов у детей в своей основе содержат этиологические факторы и клинические проявления и, по сути, содержательно не отличаются друг от друга.

В 1997 г. научным центром психического здоровья Российской Академии наук утверждена следующая классификация аутизма:

1. **Детский аутизм эндогенного генеза** (возникший без внешней видимой причины)

- синдром Каннера (классический вариант детского аутизма)
- инфантильный аутизм (фактически это начальные проявления любой формы аутизма, «удобный ребенок» в возрасте от 0 до 12-18 месяцев)
- детский аутизм (ранее относили к шизофрении, но в отличие от взрослых, на фоне лечения состояние постепенно улучшается)
- синдром Аспергера (интеллект сохранен, отмечается замкнутость, странная и витиеватая речь, чаще всего обучение в общеобразовательных школах)

2. **Органический аутизм** (причина проявления аутизма — гидроцефалия, гипоксия, родовая травма и т. д., стойкое улучшение на фоне лечения неврологической патологии)

3. **Аутистические подобные синдромы при хромосомных, обменных и других нарушениях** (при синдроме Дауна, фенилкетонурии, туберозном склерозе и т. д.)

4. **Синдром Ретта** (неуточненного генеза)

5. **Аутистически подобные синдромы экзогенного генеза** (аутистические проявления возникли под воздействием внешних факторов)

- психогенный парааутизм (стресс - причина аутистических проявлений — осиротелость, состояние после пребывания в стационаре и т. д.)

6. **Аутизм неясного генеза.**

Другими исследователями предпринимались отдельные попытки классификации детей с аутизмом по характеру социальной дезадаптации. Например, Л. Винг (1997) разделяла аутичных детей на три группы в соответствии с их способностью вступать в социальный контакт:

- 1) «одинокое», которые не вовлекаются в общение;
- 2) «пассивные»;
- 3) «активные, но нелепые».

Наилучший прогноз в дальнейшем психическом развитии, по мнению автора, был у «пассивных».

Специальный комитет Американского психиатрического общества в пятой редакции Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-5), которая опубликована 18 мая 2013 года, обозначил следующие фундаментальные изменения:

- во-первых, редакция упраздняет те формы аутизма, которые выделялись ранее, включая синдром Аспергера. Рекомендовано любую форму аутизма называть расстройством аутистического спектра.

- во-вторых, выделяются три вида симптоматики таких расстройств — социальные нарушения, дефицит коммуникации и повторяющееся/ограниченное поведение. В настоящее время в США выделяются лишь две группы симптомов — нарушения социальной коммуникации и повторяющееся/ограниченное поведение. (Huerta M, Bishop SL, Duncan A, Hus V, Lord C. Application of DSM-5 Criteria for Autism Spectrum Disorder to Three Samples of Children With DSM-IV Diagnoses of Pervasive Developmental Disorders. *Am J Psychiatry*. 2012; 169(10): 1056-64.)

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология расстройств аутистического спектра и умственной отсталости во многих случаях сложна и не определяется единой причиной, поэтому выявление множества хромосомных и генных нарушений, а также влияния факторов внешней среды, которые лежат в основе аутистических расстройств, значимо для понимания нейробиологических механизмов, лежащих в основе поведенческих и когнитивных расстройств. В настоящее время существует несколько теорий возникновения аутизма. Все они подразделяются на негенетические и генетические. Такое разделение условно, поскольку в каждом конкретном случае, как правило, просматривается совокупность возможных этиопатогенетических факторов развития патологии. Кроме того, негенетические факторы часто являются триггерами развития различных метаболических нарушений.

К **негенетическим** факторам относятся:

1. Инфекция — в основном микст-инфекция, часто длительная, вялотекущая, хроническая, персистирующая. По современным данным косвенными «авторами» возникновения аутичности являются все варианты бактериальной, грибковой и вирусной инфекции, в том числе, и поствакцинальной (Сингх В. К., Томсон В., 2001).

2. Применение матерью во время беременности сильнодействующих препаратов (в том числе гормональная сохраняющая терапия, антибактериальная и противовирусная терапия), воздействие потенциальных тератогенов (алкоголь, наркотики, рентгенологическое обследование, профессиональные вредности, электромагнитное излучение, раннее ультразвуковое обследование эмбриона (Каролина Роджерс, 2006, Паско Ракич, 2006)), несоответствующее собственному обмену питание. В одном из исследований изучалась связь между аутизмом и курением во время беременности. Исследование было основано на анализе записей о 3000 новорожденных детей, у которых в последствие был диагностирован аутизм. Ученые обнаружили повышенный риск синдрома Аспергера среди тех детей, чьи матери курили во время беременности. (Kalkbrenner AE, Braun JM, Durkin MS, et al. Maternal

Smoking during Pregnancy and the Prevalence of Autism Spectrum Disorders, Using Data from the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. *Environ Health Perspect.* 2012; 120(7): 1042–1048.).

3. Перинатальная патология. У детей с аутизмом встречается большее число случаев повреждения мозга по сравнению с общей популяцией, возникших в период беременности, родов или после рождения. Современными методами исследования КТ, ЯМРТ, у таких детей выявляется патология височных, реже лобных долей. Около 50 % детей с аутизмом имеют те или иные признаки нарушений или дисфункций ствола мозга. При проведении ЭЭГ исследования, особенно видео ЭЭГ-мониторинга в период сна обнаруживаются патологические паттерны знаки в различных областях мозга чаще в височных, лобных и центральных областях. Частота встречаемости этих паттернов одинакова у детей с аутизмом как с высоким, так и с низким уровнем интеллектуального развития. Среди наиболее распространённых теорий, связанных с пре-, пери- и постнатальным поражением головного мозга, выделяют следующие:

- избыток нейронов, ведущий к избытку локальных связей в ключевых участках мозга (Courchesne E. et al, 2007),
- нарушение нейромиграции на ранней стадии развития (Schmitz C. et al, 2008),
- разбалансировка возбуждительно-тормозных нейросетей (Persico AM et al, 2006),
- нарушение формирования синапсов и дендритных шипиков (Südhof T. C., 2008; Kelleher R.J. III et al, 2008; Tuchman R, et al, 2009),
- нарушение иммунной активности в критических периодах нейроразвития является частью механизма при некоторых формах расстройств аутистического спектра (Ashwood P. et al, 2006).

4. Вакцинация – в настоящее время существует несколько теорий относительно связи вакцинации и развития аутистических расстройств: неблагоприятное воздействие консервантов (ртуть, в частности, ее производное тимеросал); непосредственное повреждающее действие микроорганизмов живых вакцин; последующие после вакцинации аутоиммунные сдвиги (Сингх В. К., Томсон В., 2001).

5. Нарушения всасывающей функции кишечника (выявляются приблизительно у 85 % детей, страдающих аутизмом). У большинства детей аутистов есть нарушения пищеварения в виде чрезмерного роста грибов типа *Candida*, аллергия на пищевые продукты или гиперчувствительность. Кроме того, большая роль отводится дефициту металлотioneина – белка с высоким содержанием цистеина. Это вещество связывает тяжёлые металлы, подавляет рост грибов в кишечнике, а также расщепляет казеин и глютен.

6. Аутоиммунная теория развития аутизма предложена Singh VK, 2004 г. Ав-

тор предполагает, что вызванная вирусами аутоиммунная реакция, направленная на миелин развивающегося мозга, может повредить анатомическое развитие нервных путей у детей, больных аутизмом. Возможность такого предположения основана на том, что скорость передачи нервных импульсов в существенной степени зависит от структурных особенностей изолирующей миелиновой оболочки, которая соединяет нервные волокна, и диаметра аксона. Анатомические изменения могут в конечном счете привести к пожизненным нарушениям высших психических функций, таких как обучение, память, коммуникация, социальные взаимоотношения и т.д.

7. Существует гипотеза, согласно которой повреждение клеток мозга и рост числа случаев аутизма могут быть связаны с загрязнением атмосферы выхлопными газами автомобилей. Исследователи медицинского факультета Университета Южной Калифорнии проследили, что среди детей, рожденных матерями, живущими в пределах 300 метров от крупной автомагистрали в Лос-Анджелесе или Сан-Франциско, вероятность аутизма вдвое выше, независимо от пола и этнической принадлежности самого ребенка, возраста матери, влияния табачного дыма и прочих факторов. Выводы были опубликованы в 2012 г. в журнале *Environmental Health Perspectives*. По существующей на сегодня доказанной теории причина эпидемии аутизма и других хронических заболеваний – нарастающее количество тяжелых металлов в окружающей среде (свинец, кадмий, мышьяк и т. д.) (Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. Traffic-Related Air Pollution, Particulate Matter, and Autism. *Arch Gen Psychiatry*. Published online Nov 2012.)

К **генетическим** причинам развития аутизма относятся:

1. Хромосомная патология и хромосомный полиморфизм. Хромосомная патология представлена числовыми и структурными аномалиями. При этом аутичные расстройства наблюдаются при изменении количества как аутосом так и половых хромосом.

Хромосомный полиморфизм представляет собой экстремальное увеличение или уменьшение размеров гетерохроматиновых участков хромосом, инверсии этих участков (частичные или полные), а также двойные или увеличенные спутники (или спутничные нити) хромосом. Ряд исследователей отмечают экстремальные хромосомные варианты у детей с врождёнными пороками развития, с синдромом Дауна и другой хромосомной патологией, у детей с аутизмом (С.Г. Ворсанова, В.Ю. Воинова, И.Ю. Юров, О.С. Куринная, И.А. Демидова, Ю.Б. Юров, 2009 г.).

Моногенная патология – обусловлена мутациями в генах. К наиболее частым синдромам, ассоцииро-

ванним с аутизмом относятся синдром Ретта, синдром Ангельмана, Тимоти, синдром кортикальной дисплазии и фокальной эпилепсии, синдром Гобарта, Поточского-Любского, Смита-Лемли-Опица, Прадера-Вилли, наследственные болезни обмена (аминоацидопатии, нарушения в цикле мочевинообразования, органические ацидурии и т. д.).

Кроме синдромальной патологии, в настоящее время всё большее значение придаётся обнаружению так называемых «генов-кандидатов», мутации в которых наиболее часто (но не всегда) ассоциируются с аутизмом. За последние годы было идентифицировано несколько десятков генов-кандидатов и несколько сотен хромосомных аномалий при аутизме.

В ряде исследований обсуждается роль окситоциновых рецепторов (OXTR) в развитии аутизма (Gregory S.G., Connelly J.J, Towers A.J. et al., 2009). Так, было установлено, что у лиц с аутизмом имеется делеция гена OXTR материнского происхождения. С другой стороны, авторы отмечают, что у некоторых пациентов с аутизмом делеция отсутствовала, но отмечалось повышенное метилирование гена OXTR. Кроме того, была изучена экспрессия OXTR в клетках периферической крови и коры височной доли головного мозга. В результате была выявлена сни-

женная экспрессия гена OXTR у лиц с аутизмом по сравнению с контрольной группой. На основании полученных данных авторы пришли к выводу о том, что эпигенетические изменения, которые приводят к аутизму (эффект подавления экспрессии гена OXTR), проявляются на ранних этапах развития. Исследования с участием европеоидов и монголоидов Китая также дали основания для возможности связывания делеции гена OXTR с аутизмом (Wermter AK, Kamp-Becker I, Hesse P, Schulte-Körne G, Strauch K, Remschmidt H, September 2009).

Большинство работ по изучению расстройств аутистического спектра посвящено изучению генов, продукты которых принимают участие в формировании и функционировании ЦНС. Это могут быть мутации в генах нейротрансмиттеров, белков, участвующих в транспорте нейротрансмиттеров, рецепторов постсинаптических клеток, белков, контролирующих межклеточные взаимодействия и миграцию нейронов во время развития мозга.

Исследования 2012 года показали, что с развитием аутизма связаны сотни небольших мутаций, а не только гены высокого риска. Каждое из подобных генетических изменений встречается редко, однако все вместе эти мутации отвечают примерно за четверть

Таблица 1

Перечень и описание локусов, вовлеченных в этиологию расстройств аутистического спектра

№ *	Характеристика	Локализация	№ *	Характеристика	Локализация	№ *	Характеристика	Локализация
1.1	Делеция	1p36	7.4	RELN	7q22	15.3	дупликация	15q11–15q13
1.2	ассоциация	1q21–1q23	7.5	MET	7q31	15.4	ассоциация	15q22–15q26
1.3	DISC1	1q42	7.6	делеция	7q31	16.1	TSC2	16p13
2.1	NRXN1	2p16	7.7	ассоциация	7q32–7q34	16.2	делеция	16p11
2.2	Делеция	2q24	7.8	CADPS2	7q31	16.3	дупликация	16p11
2.3	ассоциация	2q24–2q31	7.9	ассоциация	7q34–7q36	16.4	делеция	16q21
2.4	SLC25A12	2q24	7.10	CNTNAP2	7q35–7q36	17.1	делеция	17p12
2.5	Делеция	2q37	7.11	EN2	7q36	17.2	дупликация	17p12
3.1	OXTR	3p25	8.1	дупликация	8p23	17.3	SLC6A4	17q11
3.2	Делеция	3p14	9.1	ассоциация	9p24	17.4	ассоциация	17q11–17q21
3.3	дупликация	3p14	9.2	делеция	9q12	17.5	ITGB3	17q21
3.4	ассоциация	3q22	9.3	ассоциация	9q33	19.1	ассоциация	19p13
3.5	ассоциация	3q25–3q27	9.4	ассоциация	9q34	20.1	делеция	20p13
3.6	Делеция	3q27–3q28	9.5	TSC1	9q34	20.2	делеция	20p13
4.1	Делеция	4q21	10.1	PTEN	10p14–10p15	21.1	ассоциация	21q11
4.2	Делеция	4q21–4q23	10.2	делеция	10q11–10q21	21.2	делеция	21q22
4.3	ассоциация	4q22–4q25	10.3	дупликация	10q23	22.1	делеция	22q13
4.4	Делеция	4q35	11.1	ассоциация	11p12–11p13	22.2	SHANK3	22q13
5.1	ассоциация	5p15	11.2	DHCR7	11q13	X.1	NLGN4X	Xp22
5.2	ассоциация	5p13–5q11	11.3	ассоциация	11q13–11q14	X.2	NLGN3	Xq13
5.3	ассоциация	5q12	12.1	CACNA1C	12p13	X.3	ассоциация	Xq21–Xq25
6.1	GRIK2	6q21	12.2	AVPR1A	12q14–12q15	X.4	дупликация	Xq24
6.2	ANI1	6q23	13.1	дупликация	13q14	X.5	FMR1	Xq27
7.1	Делеция	7p21	14.1	ассоциация	14q23	X.6	MECP2	Xq28
7.2	Делеция	7q11	15.1	UBE3A	15q11			
7.3	ассоциация	7q22–7q32	15.2	GABRB3	15q12			

Примечание. \* – № : первая цифра – номер хромосомы; вторая – число и номер нарушения в данной хромосоме (Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П., Демидова И.А., Юров И.Ю., 2013).

случаев аутизма. Более того, многие из них — это мутации *de novo*, то есть спонтанные мутации. Это мутации, которые есть в генетическом коде детей, но их нет в генетическом коде родителей. Вероятно, что эти мутации возникли в сперматозоиде, яйцеклетке или на ранних стадиях развития эмбриона. Более того, эти исследования показали, что небольшие мутации чаще встречаются у детей, родившихся у родителей более старшего возраста, особенно у отцов старшего возраста (Kong A, Frigge ML, Masson G, et al.; Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, et al.; O’Roak BJ, Vives L, Girirajan S, et al.; Neale BM, Kou Y, Liu L, et al.)

В четырех статьях, опубликованных разными исследовательскими командами в журнале Nature, ученые использовали установление последовательности ДНК, чтобы проанализировать геномы семей, где есть один ребенок с аутизмом. Ученые искали изменения *de novo* в активной, кодирующей белки,

части генома (составляет примерно 2% от общего генома). Все четыре исследования определили, что такие мутации значительно чаще встречаются у людей с аутизмом. Это повышает вероятность, что у них оказался затронут один или несколько генов, которые отвечают за раннее развитие мозга. Исследования также предполагают, что такие небольшие мутации чаще встречаются у детей отцов более старшего возраста, это значит, что они могут быть связаны со спонтанными мутациями в сперматозоидах отца. (Kong A, Frigge ML, Masson G, et al.; Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, et al.; O’Roak BJ, Vives L, Girirajan S, et al.; Neale BM, Kou Y, Liu L, et al.)

Выделены локусы, вовлеченные в этиологию аутизма (Бретта С. Абрахамса и Даниэля Х. Гешвинда «Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology») (рис. 1, табл. 2):

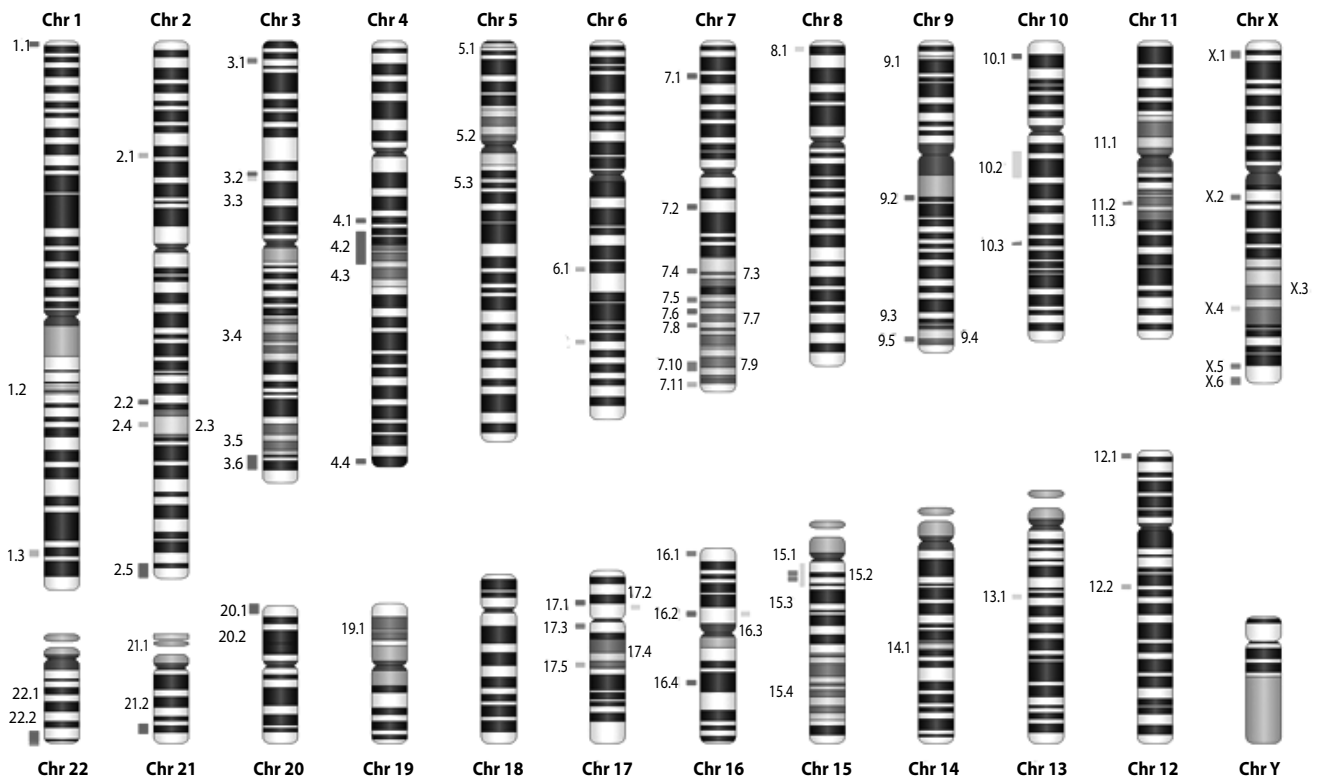


Рис. 1. Локусы, вовлеченные в этиологию аутизма

Перечень и описание локусов, вовлеченных в этиологию расстройств аутистического спектра  
(С. Г. Ворсанова и соавт., 2013)

№	Характеристика	Позиция	№	Характеристика	Позиция	№	Характеристика	Позиция
1.1	Утрата	1p36	7.4	<i>RELN</i>	7q22	15.3	Приращение	15q11–15q13
1.2	Связь	1q21–1q23	7.5	<i>MET</i>	7q31	15.4	Связь	15q22–15q26
1.3	<i>DISC1</i>	1q42	7.6	Утрата	7q31	16.1	<i>TSC2</i>	16p13
2.1	<i>NRXN1</i>	2p16	7.7	Связь	7q32–7q34	16.2	Утрата	16p11
2.2	Утрата	2q24	7.8	<i>CADPS2</i>	7q31	16.3	Приращение	16p11
2.3	Связь	2q24–2q31	7.9	Связь	7q34–7q36	16.4	Утрата	16q21
2.4	<i>SLC25A12</i>	2q24	7.10	<i>CNTNAP2</i>	7q35–7q36	17.1	Утрата	17p12
2.5	Утрата	2q37	7.11	<i>EN2</i>	7q36	17.2	Приращение	17p12
3.1	<i>OXTR</i>	3p25	8.1	Приращение	8p23	17.3	<i>SLC6A4</i>	17q11
3.2	Утрата	3p14	9.1	Связь	9p24	17.4	Связь	17q11–17q21
3.3	Приращение	3p14	9.2	Утрата	9q12	17.5	<i>ITGB3</i>	17q21
3.4	Связь	3q22	9.3	Связь	9q33	19.1	Связь	19p13
3.5	Связь	3q25–3q27	9.4	Связь	9q34	20.1	Утрата	20p13
3.6	Утрата	3q27–3q28	9.5	<i>TSC1</i>	9q34	20.2	Утрата	20p13
4.1	Утрата	4q21	10.1	Утрата	10p14–10p15	21.1	Связь	21q11
4.2	Утрата	4q21–4q23	10.2	Приращение	10q11–10q21	21.2	Утрата	21q22
4.3	Связь	4q22–4q25	10.3	<i>PTEN</i>	10q23	22.1	Утрата	22q13
4.4	Утрата	4q35	11.1	Связь	11p12–11p13	22.2	<i>SHANK3</i>	22q13
5.1	Связь	5p15	11.2	<i>DHCR7</i>	11q13	X.1	<i>NLGN4X</i>	Xp22
5.2	Связь	5p13–5q11	11.3	Связь	11q13–11q14	X.2	<i>NLGN3</i>	Xq13
5.3	Связь	5q12	12.1	<i>SACNA1C</i>	12p13	X.3	Связь	Xq21–Xq25
6.1	<i>GRIK2</i>	6q21	12.2	<i>AVPR1A</i>	12q14–12q15	X.4	Приращение	Xq24
6.2	<i>AHI1</i>	6q23	13.1	Приращение	13q14	X.5	<i>FMR1</i>	Xq27
7.1	Утрата	7p21	14.1	Связь	14q23	X.6	<i>MECP2</i>	Xq28
7.2	Утрата	7q11	15.1	<i>UBE3A</i>	15q11			
7.3	Связь	7q22–7q32	15.2	<i>GABRB3</i>	15q12			

Цифры в колонках таблицы, содержащих идентификационные номера, соответствуют цифрам на схематических изображениях отдельных хромосом.

*AHI1* (полное название «Abelson helper intergration site 1»); *AVPR1A* кодирует рецептор 1A аргинина-вазопрессина; *SACNA1C* — компонент управляемых напряжением кальциевых каналов L-типа; *CADPS2* — Ca<sup>2+</sup>-dependent activator protein for secretion 2; *CNTNAP2* — трансмембранный контактин-ассоциированно-подобный белок 2; *DHCR7* — 7-дегидрохолестерин-редуктазу; *DISC1* — белок «нарушенный при шизофрении-1»; *EN2* — белок «engrailedhomeobox2»; *FMR1* — белок «fragile X mental retardation 1»; *GABRB3* — A-рецептор-β-3 γ-аминомасляной кислоты (ГАМК); *GRIK2* — glutamate receptor ionotropic kainate 2 precursor; *ITGB3* — интегрин β-3; *MECP2* — метил-СrG-связывающий белок 2; *MET* — met прото-онкоген; *NLGN3* — нейролигин-3; *NLGN4X* — белок «neuroligin 4 X-linked»; *NRXN1* — нейрексин-1; *OXTR* — рецептор окситоцина; *PTEN* — гомолог фосфатазы и тензина; *RELN* — рилин; *SHANK3* — белок «SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3»; *SLC25A12* — solute carrier family 25 (митохондриальный переносчик Аралар) member 12; *SLC6A4* — solute carrier family 6 (транспортёр нейромедиатора серотонина) member 4; *TSC1* ответствен за туберозный склероз 1-го типа; *TSC2* — за туберозный склероз 2-го типа; *UBE3A* кодирует белок убиквитин-лигазы E3A.

Экспансия тринуклеотидных повторов — это патологическое состояние (вариант генетической мутации), характеризующийся появлением в ДНК повторов тринуклеотидов, которые могут приводить к дезорганизации функционирования ДНК или синтезу патологического белка, накапливающегося в клетках, что приводит к их гибели. Экспансия тринуклеотидных повторов приводит к развитию синдрома Мартина-Белла, сопровождающегося аутичным расстройством поведения.

Митохондриальные болезни — связаны с мутациями митохондриальной или ядерной ДНК (мтДНК или яДНК), с врожденной недостаточностью мито-

хондриальных ферментов тканевого дыхания, а также во вторичными структурно-функциональными митохондриальными нарушениями (эндо- или экзогенными). У значительного количества пациентов с аутизмом, исследователи обнаружили свидетельства митохондриальной дисфункции без классических признаков, присущих митохондриальной болезни (Daniel A. Rossignol, J. Jeffrey Bradstreet). Одно из первых исследований, предположивших митохондриальную дисфункцию при аутизме, использовало магнитно-резонансную спектроскопию для исследования энергетического метаболизма в мозге пациентов с аутизмом путём измерения уровней фосфокреати-



на, АТФ, АДФ и неорганических фосфатов и дальнейшего сравнения этих уровней с нейротипичными пациентами. Эксперимент показал, что фосфокреатин был ниже в группе с аутизмом, что согласуется с увеличенным расходом фосфокреатина для поддержки уровня АТФ (аденозин трифосфат) в головном мозге, и эти данные коррелировали с речевыми нарушениями и нейрофизиологическими проблемами. Нарушения функции митохондрий может также снизить уровень глутатиона и привести к хроническим желудочно-кишечным проблемам, судорогам и мышечной гипотонии у аутистов.

Эпигенетические эффекты — возникают под воздействием экзогенных и эндогенных факторов, влияющих на экспрессию генов без нарушения структуры геномной ДНК. По мнению ряда учёных (Schapen N. C., 2009), эпигенетические модификации, включающие метилирование цитозина и посттрансляционную модификацию гистонов, обуславливают механизмы модулирования экспрессии генов, на которые могут влиять и некоторые факторы внешней среды. Классическим примером регуляции экспрессии генов с помощью эпигенетических механизмов является геномный импринтинг. Выявлены также гены, экспрессия которых регулируется с помощью метилирования ДНК, включая RELN (один из генов-кандидатов аутизма). Поскольку метилирование ДНК может быть модифицировано под влиянием мутаций при контакте беременной женщины с некоторыми веществами или подобного контакта в постнатальном периоде, то это позволяет сделать вывод о наличии взаимосвязи между экспрессией генов и влиянием факторов внешней среды.

По нашему мнению, изучение эпигенетических механизмов, принимающих участие в развитии аутизма, открывает перспективы для разработки лечения этой патологии.

**Метилирование** — простой химический процесс, при котором метильная группа (атом углерода и три атома водорода) связывается с другими молекулами (рис. 2). Аномальное метилирование ведет к наруше-

ниям на протяжении всей жизни, от зачатия нового организма до смерти. Эта простая биохимическая реакция имеет большое значение для синтеза ДНК, «включения» и «выключения» генов в клетке, детоксикации и обмена веществ.

Метилирование признано главным модификатором генома, центральным путем всех метаболических событий в жизнедеятельности организма.

Оптимизация функции метилирования, по мнению Эллиса С.Д. (2010), становится моделью для управления генетическим полиморфизмом, который оказывает влияние на многие важные биологические события в организме.

**Функция метилирования:**

- Метилирование ДНК необходимо для поддержания дифференциальной экспрессии отцовской и материнской копии генов, подверженных геномному импринтингу.
- Для стабильного сайленсинга генов на неактивной X-хромосоме.
- От метилирования ДНК зависят стабильная транскрипционная репрессия провирусных геномов и эндогенных ретротранспозонов.
- Метилирование ДНК участвует в установлении и поддержании тканеспецифичных паттернов экспрессии генов в ходе развития.
- Отсутствие метилирования ДНК уменьшает надежность поддержания числа хромосом, что приводит к хромосомным aberrациям.

Целостность систем метилирования определяет в значительной степени геномное, а значит и психическое, и физическое, и репродуктивное здоровье. Появились исследования, которые проливают свет на то, как факторы внешней среды могут индуцировать эпигенетические изменения, которые могут иметь длительные биологические эффекты (En Li, Adrian Bira, 2010).

Метилирование также помогает организму избавиться от токсинов тяжелых металлов, в том числе от ртути, свинца, сурьмы и мышьяка. Если метилирование у ребёнка нарушено, эти токсичные метал-

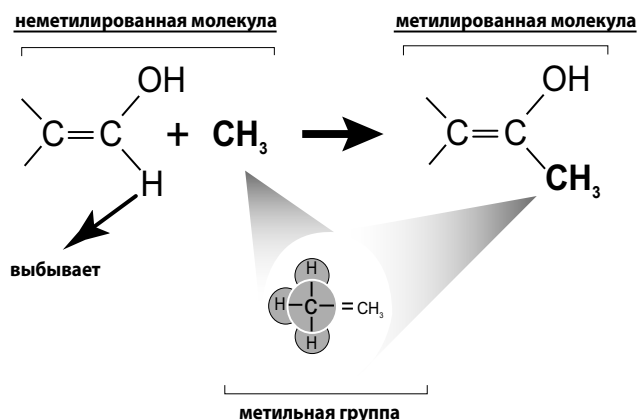


Рис. 2. Процесс метилирования

лы накапливаются, что негативно влияет на многие функции организма. Если химический анализ волос на содержание минералов выявляет повышенный уровень токсичных тяжёлых металлов в организме, это говорит о нарушении метилирования.

Нарушения метаболизма фолатов влияют на стабильность ДНК, причём двумя способами. Первый относится к синтезу нуклеотидов *de novo*. Низкий уровень 5,10-метилентетрагидрофолата приводит к подавлению синтеза тимидилата. Как следствие, увеличивается соотношение уридин/тимин, повышая вероятность ошибочной встройки уридина в при синтезе ДНК. Устранение уридина ДНК-гликозилазой может приводить к одно- и двуцепочечным разрывам. К тому же несбалансированный нуклеотидный пул нарушает процессы репарации, приводя к повреждению ДНК.

Второй способ относится к продукции S-аденозинметионина. Недостаточный уровень S-аденозинметионина в клетке приводит к недостаточному метилированию ДНК, что вызывает нарушение хромосомной сегрегации и аномальную генную экспрессию. Гипометилирование промоторных регионов генов-супрессоров опухолей (также как гиперметилирование промоторных регионов проонкогенов) может вызывать селективный рост и трансформацию клеток. Данные процессы могут лежать в основе канцерогенеза. Дефицит фолата, а также нарушение функции метаболизирующих гомоцистеин ферментов (MTHFR, CBS, MTR, MTRR являются ключевыми), приводит к накоплению гомоцистеина в клетках и повышению общего уровня гомоцистеина в плазме. Гомоцистеин обладает выраженным токсическим действием, механизм которого определяется несколькими биохимическими каналами и связан с нарушением эндотелиальной функции. Повышение уровня гомоцистеина в крови имеет выраженный атерогенный и тромбофилический эффект, влияет на психо-речевое развитие, социализацию.

Степень развития гипергомоцистеинемии зависит от содержания в рационе фолиевой кислоты, кобаламина (B<sub>12</sub>), пиридоксина (B<sub>6</sub>), рибофлавина (B<sub>2</sub>), серина глицина, холина, бетаина, цистеина.

Идентификация нарушений фолатного цикла включает: определение наследственной мальабсорбции фолиевой кислоты, вызванной мутациями в гене, кодирующем транспортер фолиевой кислоты; дефицит формиминотрансферазы, вызванный мутацией в гене FTCD; дефицит метилентетрагидрофолат редуктазы, вызванный мутацией в гене MTHFR; дефицит функциональной метионин синтазы, как результат мутаций в гене MTR, поражающих именно метионинсинтазу (*cblG*) или мутаций, поражающих белок метионинсинтазы редуктазы (*cblE* из-за мутации в гене MTRR); церебральный дефицит фолиевой кислоты, вызванный мутациями в гене *folr1*; дефицит трехфункционального фермента, содержа-

щего метилентетрагидрофолат дегидрогеназу, метилентетрагидрофолат циклогидролазу и формилтетрагидрофолат синтазу, вызванный мутациями в гене MTHFD1 (Мак Гилл, Розенблатт и д-р Вотчинс).

Необходимо отметить, что обмен фолатов может быть изменён вследствие нарушения их транспорта и переноса. У человека к транспортерам фолата через мембранные барьеры относятся:

- связанный с переносом протонов транспортер фолатов (PCFT; ген *SLC46A*), высокопроизводительная низкоаффинная система, которая опосредует поглощение пищевого фолата при низком pH в верхней части тонкой кишки, а также участвует в активном транспорте его в головной мозг;
- редуцированный переносчик фолатов (RFC; ген *SLC19A1*), двунаправленная система транспорта фолатов через мембраны;
- рецептор фолатов 1 (альфа, ген *FOLR1*), высокоаффинная система с низкой производительностью, основной транспортер через гематоэнцефалический барьер, действует на основе эндоцитоза, также обнаружен в других органах (например, в почках);
- рецептор фолатов 2 (ген *FOLR2*), фолат-связывающий белок в плаценте, эритроцитах.

К другим причинам снижения концентрации церебральных фолатов (5-MTHF) относятся:

- негенетические причины: недостаточность пищевого фолата, резекция кишечника, рак, использование антифолатных лекарственных средств, L-дофа, печёночная недостаточность, целиакия;
- аутоантитела к рецепторам фолатов;
- недостаточность декарбоксилазы ароматической L-аминокислоты (AADC);
- недостаточность серина;
- недостаточность дигидроптеридинредуктазы (DHPR);
- митохондриальные нарушения.

Метионин и гомоцистеин играют основную роль в цитозольном переносе метильных групп. Этот перенос является основой функционирования многих метаболических путей, в т. ч. синтеза креатина, холина и адrenalина, а также метилирования ДНК. Вот почему изучение уровня креатина и холина в мозге с помощью спектроскопии является чрезвычайно важным для диагностики всех нарушений и клинических признаков при подозрении на нарушение обмена метионина. В Украине больших успехов в этом методе исследования достигла профессор Рожкова З.З., с которой мы плодотворно сотрудничаем.

Нами отмечено, что гомозиготный характер полиморфизма означает более выраженную степень снижения активности фермента. Но гомозиготный генотип и гомозиготный компаунд нескольких полиморфизмов встречается реже, чем все другие ком-

бинации генотипа. Клиническая выраженность при таких генотипах не всегда адекватна количеству вовлеченных копий. Если человек является носителем специфической мутации, то это не всегда означает, что активность определенной функции обязательно снизится.

**Полиморфный вариант гена *COMT V158M, H62H, 61***

Основной функцией этого гена является участие в расщеплении дофамина. Дофамин — это нейротрансмиттер, принимающий участие в формировании поведенческих реакций и внимания. Дофамин способствует появлению приятных ощущений, влияет на процессы мотивации и обучения. Дофамин вырабатывается во время позитивного мышления. *COMT*, подвергаясь расщеплению, приводит к образованию другого нейротрансмиттера — норэпинефрина. *COMT* также вовлекается в соответствующие преобразования эстрогенов в организме. Активность *COMT* часто ассоциируют с чувствительностью к боли, поэтому гомозиготы *COMT* могут быть более чувствительны к боли.

**Полиморфный вариант гена *VDR/Taq and VDR/Fok* (витамина D рецептор)**

Панель содержит часть рецепторов витамина D, *Taq* а также *Fok* сайтов. В то время как изменение *Fok* было связано с регуляцией сахара в крови, изменения *Taq* может повлиять на уровень дофамина. По этой причине важно исследовать композицию *COMT* и *VDR / Taq* и делать выводы на основе совокупности результатов этих двух участков.

**Полиморфный вариант гена *MAO A R297R* (моноаминоксидаза A)**

*MAO* участвует в расщеплении нейромедиаторов серотонина и дофамина в организме. Уровень *MAO* связан с настроением, дисбаланс уровня серотонина ассоциируют с депрессией, агрессией, тревогой. *MAO A* локализован на X-хромосоме и считается X-сцепленным признаком. Так как X-хромосома к мужчине может прийти только от матери, это означает, что *MAO*-мутации отца (или их отсутствие) не играют роли у сына. У женщин каждая X-хромосома наследуется от одного из родителей, что отражает *MAO*-статус обоих родителей.

**Полиморфный вариант гена *ACAT 102* (ацетил коэнзим A ацетилтрансфераза)**

*ACAT* играет роль в липидном обмене, способствует предотвращению накопления избыточного холестерина в определенных частях клетки в организме. *ACAT* также участвует в образовании энергии в организме, способствует распаду белков, жиров и углеводов из пищи. Отсутствие *ACAT* также может привести к истощению витамина B12, который необходим в цикле метилирования.

**Полиморфный вариант гена *ACE* (ангиотензин конвертирующий фермент ACE)**

Различные факторы, в том числе и питание, могут влиять на активность гена *ACE*, изменения которого

могут привести к повышенному артериальному давлению. Высокая активность *ACE* может быть связана с повышенной тревожностью, снижением памяти и процесса обучения, привести к выведению минералов из организма вследствие снижения экскреции натрия и калия с мочой. В ситуации хронического стресса может привести к дополнительному накоплению натрия и увеличению экскреции калия. В том случае, если функция почек нарушена, это может привести к задержке и калия в организме.

**Полиморфный вариант гена *MTHFR A1298C, C677T*, (метилентетрагидрофолатредуктаза)**

Продукт гена *MTHFR* находится на критической точке в цикле метилирования. Участвует в нормализации уровня гомоцистеина. Некоторые мутации в гене *MTHFR* ассоциированы с риском сердечно-сосудистых заболеваний, рака, могут играть роль в изменении уровня нейромедиаторов серотонина и дофамина, а общее число сочетаний с различной патологией человека превышает 600 наименований нозологических единиц заболеваний.

**Полиморфный вариант гена *MTR A2756G/MTRR A66G, H595Y, K350A, R415T, S257T, 11* (метионинсинтаза/ метионинсинтаза редуктаза)**

Эти два продукта гена работают вместе, и участвуют в превращении гомоцистеина в метионин. Повышенные уровни гомоцистеина являются факторами риска при ряде патологий, включая болезни сердца, болезнь Альцгеймера и еще 156 нозологических единиц. Как и в случае с *COMT* и *VDR / Taq*, *MTR* и *MTRR* следует изучать в паре друг с другом. Мутации в *MTR* могут увеличивать активность продукта этого гена так, что это приводит к большему потреблению B12 в качестве кофермента. С другой стороны, последние публикации показывают, что *A66G* мутации в *MTRR* снижает активность фермента. Независимо от того, какая теория правильна, нарушение цикла витамина B<sub>12</sub> или активности функции метилирования в этой точке, в лечении используется витамин B<sub>12</sub> в качестве кофактора.

**Полиморфный вариант гена *ВНМТ 1,2,4,8* (бетаин гомоцистеин метилтрансфераза)**

Продукт этого гена занимает центральное место в коротком пути метилирования, осуществляет реметилирование гомоцистеина в метионин. Полиморфизмы гена могут влиять на возникновение стресса, на уровень кортизола и норэпинефрина.

**Полиморфный вариант гена *АНСУ 1,2,19* (*S*-аденозилгомоцистеин гидролаза)**

Различные мутации в *АНСУ* могут влиять на уровни гомоцистеина, а также аммиака в организме.

**Полиморфный вариант гена *CBS C699T, A360A, N212N* (цистатинин-бета-синтаза)**

Фермент *CBS* в основном действует как шлюз между гомоцистеином и транссульфатированием метионина, который генерирует аммиак в организме. Следует отметить, что конечные продукты, которые

создаются в конце преобразования метионина, которые чрезвычайно важны для организма — это глутатион и таурин. Но есть и побочные продукты (избыточный аммиак и сульфиты), которые являются токсичными для организма.

**Полиморфный вариант гена SHMT C1420T (серин гидроксиметилтрансфераза)**

Продукт этого гена участвует в синтезе новой ДНК и в превращении гомоцистеина в метионин. Эти блоки, участвуя в синтезе новой ДНК, влияют на способность регулировать продукт этого гена, а тем самым, влияют на процесс метилирования. Это вызывает накопление гомоцистеина и дисбаланс в других промежуточных соединениях в организме.

**Полиморфный вариант гена NOS D298E (оксид синтаза азота)**

NOS фермент играет важную роль в детоксикации аммиака в цикле мочевины. Лица, которые гомозиготны по NOS, обладают ферментом со сниженной активностью. NOS мутации могут влиять на регуляцию CBS вплоть до увеличения уровня аммиака, который генерируется CBS.

**Полиморфный вариант гена SUOX S370S (сульфит оксидаза)**

Продукт этого гена способствует детоксикации сульфитов в организме. Сульфиты генерируются как естественный побочный продукт цикла метилирования, а также поступают в организм с пищей. Сульфиты в виде консервантов на основе серы, используются для предотвращения или уменьшения обесцвечивания светлых фруктов и овощей, предотвращения появления черных пятен на креветках и омарах, подавляют рост микроорганизмов в ферментированных пищевых продуктах (например, вино), и способны поддерживать активность некоторых лекарственных препаратов. Сульфиты могут также использоваться для отбеливания пищевого крахмала, предотвращения ржавчины и накипи в бойлерах, которые используются для приготовления паровой пищи, и даже в производстве целлофана для упаковки пищевых продуктов. Один из ста людей сульфит-чувствительный, и около 5 % страдают от астмы. Человек может столкнуться с проблемой сульфит-чувствительности в любой момент жизни. Ученые не указывают точную наименьшую концентрацию сульфитов, которая может вызвать реакцию. Затрудненное дыхание является наиболее распространенным симптомом. Сульфиты выделяют газообразный диоксид серы, который может вызвать раздражение в легких и вызвать тяжелый приступ астмы у тех, кто страдает частыми бронхоспазмами. Сульфиты могут вызывать чувство стеснения в груди, тошноту, крапивницу и, в редких случаях, более тяжелые аллергические реакции. Мутации в SUOX могут быть фактором риска развития некоторых видов рака, включая лейкемию.

Таким образом, обзор функциональной характеристики продуктов полиморфных вариантов генов

ферментов фолатного цикла, показывает причину клинического полиморфизма аутизма вне зависимости от того, какие генотипы свойственны тому или иному пациенту. Это означает, что клинический полиморфизм аутизма, с которым мы встречаемся у каждого больного, имеет генетическое происхождение, заложенное многообразием однонуклеотидных полиморфизмов. Этот факт подчеркивает важность абсолютно персонализированного и системного подхода как в диагностике, так и в лечении и реабилитации больных с аутизмом.

Представленные данные позволяют понять, почему при аутизме в процесс вовлекаются многие органы и системы, почему нет единой молекулярной находки, которая бы позволила называться мутацией, приводящей к возникновению аутизма. ASD можно отнести к состояниям, которые развиваются вследствие проявления дезадаптации, когда геномное здоровье как многокомпонентное составляющее, нарушается и в основе этого нарушения лежит дисгармония между генетической информацией и внешней средой.

**АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА С АУТИЧНЫМ СПЕКТРОМ НАРУШЕНИЯ ПОВЕДЕНИЯ В ХСМГЦ:**

- Первичная консультация (сбор жалоб, анамнеза, оценка родословной и фенотипа);
- Общеклиническое обследование (клинический анализ крови, мочи, биохимический профиль, копрограмма, кал на дисбактериоз и т.д.);
- Цитогенетическое исследование лимфоцитов периферической крови с использованием G- и C-окраски, определение хромосомной нестабильности;
- Выявление метаболических нарушений (газовая хроматография мочи, ВЭЖХ аминокислот крови, лактат, аммиак, гомоцистеин, фолиевая кислота, витамин В12 крови; порфирины и биоптерины, соли тяжёлых металлов, нейротрансмиттеры и т.д.);
- Инфектологическое обследование (бактериальное, вирусологическое);
- Иммунограмма;
- Функциональные методы исследования (УЗИ, ЯМРТ головного мозга, ЭЭГ, РЭГ, ЭхоЭС, ЭМГ, МРС головного мозга);
- Биопсия мышц с определением активности митохондриальных ферментов и патоморфологическим исследованием тканей (при подозрении на митохондриальную болезнь);
- Молекулярно-генетические методы.

Необходимо ещё раз подчеркнуть, что программа обследования подбирается строго индивидуально!

**ЛЕЧЕНИЕ**

*Целями терапии аутичных расстройств являются:*

- необходимость справляться с поведенческими и эмоциональными проблемами, которые влияют на развитие;
- способствование социальному и коммуникативному развитию ребенка с аутизмом;
- развитие интересов и особых способностей, которые проявляют многие дети с аутизмом;
- развитие адаптивных способностей и усиление когнитивных и аффективных функций для развития приспособляемости;
- оказание информационной поддержки родителям и специалистов другого профиля, наблюдающих ребенка.

Комплексное лечение состоит из специальных образовательных программ, развивающих социальные, когнитивные и разговорные навыки, диеты и медикаментозной терапии.

К основным психологическим методам коррекции аутизма относятся: организация общего позитивного фона в процессе коррекции, развитие эмоциональной сферы, коррекция негативизма, трансформация страхов, агрессии и аутоагрессии, игровая терапия, сказкотерапия, песочная терапия, структурированное обучение, программы изменения поведения, занятия с логопедом, физическая терапия и эрготерапия, монтессори.

В настоящее время в целях медикаментозной терапии применяют препараты группы ноотропов, нейрометаболиков, антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, серталин, циталопрам и др), антиконвульсанты, психостимуляторы, что часто приводит к усилению гиперактивности; снотворные, в частности мелатонин. Согласно данным проф. Афанасьева В. В. (2010), для получения наиболее выраженного положительного эффекта при назначении нейроцитопротекторов, необходимо учитывать взаимодействие каждого препарата с определенными рецепторными системами.

На этой основе подобраны наиболее эффективные комбинации препаратов (Афанасьев В. В., 2012):

*глиатилин* +  
 В<sub>6</sub>, В<sub>1</sub>, глюкоза, цитофлавин (рибоксин), церебролизин, мексидол (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, панангин), панангин, липоевая кислота, цераксон (после его введения через 20 минут дать глиатилин), актовегин, семакс, статины — усиление эффекта;

*цераксон* +  
 Нимодипин, мексидол — усиление эффекта;  
*цитофлавин* +

Глюкоза, циклоферон, мексидол, В<sub>6</sub>, В<sub>1</sub>, папаверин, актовегин (+ В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, глюкоза) — усиление эффекта;

*мексидол* +  
 Цераксон, цитофлавин — усиление эффекта.

Важно отметить, что распространенные и рекламируемые методики терапии расстройств спектра аутизма высокими дозами витаминов, секретин, аминокислотами, хелирование (выведение тяжелых металлов), мануальной терапии, протикандидозной терапии (рекомендации движения DAN! (Defeat Autism Now! — Победим аутизм сейчас!), не имеют убедительных научных доказательств эффективности. Полное исключение из питания всех молочных и мучных продуктов является не только значительным ограничением рациона ребенка, лишением его часто любимой еды, — у некоторых детей это может перерасти в многолетнее «защипывание». Это не значит, что для детей с аутизмом она вообще не нужна, т.к. если у некоторых из них есть признаки пищевой аллергии, если при обследовании выявлена непереносимость глютена и/или казеина, то в таком случае им показано провести диетотерапию (О. Романчук, 2009).

Диетотерапия должна подбираться индивидуально в соответствии с выявленными метаболическими нарушениями. Основные её принципы заключаются в исключении (или ограничении) тех продуктов, в которых в наибольшем количестве содержится вещество, накапливающееся в организме (или его предшественник). И, наоборот, в случае выявленного дефицита показано усиленное его введение в рацион.

Медикаментозная терапия также опирается на диагностированные обменные нарушения (Гречанина Е. Я., Гречанина Ю. Б., 2013):

*митохондриальная дисфункция:*

- кофакторы ферментных реакций энергетического обмена (карнитин, никотинамид, рибофлавин);
- переносчики электронов в дыхательной цепи митохондрий (коэнзим 0, янтарная кислота, цитохром С и др.);
- антиоксиданты (вит. Е, вит. С);
- димефосфон, улучшающий функции митохондрий, снижающий лактат-ацидоз.

При варианте митохондриальной патологии в условиях первичного или вторичного дефицита карнитина и транспорта жирных кислот с успехом применяется L-карнитин.

*Нарушение активности ферментов фолатного цикла:*

1) в питании ограничение продуктов с высоким содержанием метионина; обогащение рациона продуктами с высоким содержанием витаминов группы В;

2) кофакторная терапия (витамин В<sub>6</sub>, фолиевая кислота, метилкобаламин, бетаин, пантотеновая кислота, ниацин).

*Аминоацидопатии:* (по данным Черной В.Н., Хомяковой О.В., Коваль С.Я., 2006.; лаборатории metamatrix, США, 2013)

## Терапевтичні заходи при аміноацидопатіях

<b>Тирозин</b>	- підвищення: спеціальні суміші без фенілаланіну і тирозину, вітамін В <sub>6</sub> ; - зниження: тирозин (Vita Line), вітамін С, ніацин;
<b>Метионин</b>	- підвищення: обмеження в раціоні продуктів з високим вмістом метіоніну, вітамін В <sub>6</sub> , магній; - зниження: метіонин
<b>Цистин</b>	- підвищення: обмеження в раціоні продуктів з високим вмістом цистеїну (соя, сонечки, горох, борошно, яйця, свинина, лосось, грецькі горіхи, кукурудзяне борошно, неочищений рис, молоко), рибофлавін; - зниження: збагачення раціону продуктами з високим вмістом цистеїну;
<b>Аспарагинова кислота</b>	- підвищення: обмеження продуктів з високим вмістом аспарагинової кислоти (високобілкові продукти – м'ясо, молочні продукти, яйця), вітамін В <sub>6</sub> (збільшує перетворення аспарагинової кислоти в янтарну), магній, цинк; - зниження: когитум, панангін, аспаркам;
<b>Глутаминова кислота</b>	- підвищення: обмеження продуктів з високим вмістом глутаминової кислоти (сир, зелений горошок, утка, гусь, ципленок, говядина, макрель, свинина, форель, треска, кукурудза, яйця, молоко, соя, треска, судак, хліб), вітамін В <sub>6</sub> (збільшує перетворення аспарагинової кислоти в янтарну); β-аланін; лейцин, ніацин; - зниження: глутаминова кислота;
<b>Глутамин</b>	- підвищення: обмеження продуктів з високим вмістом глутаміну (сир, зелений горошок, утка, гусь, ципленок, говядина, макрель, свинина, форель, треска, кукурудза, яйця, молоко, соя, треска, судак, хліб), вітамін В <sub>6</sub> ; - зниження: глутаргін, глутамин (Vita Line);
<b>Аспарагін</b>	- підвищення: обмеження продуктів з високим вмістом аспарагіну (молоко, сироватка, м'ясо, домашня птиця, яйця, риба, морепродукти, спаржа, помідор, бобові, горіхи, насіння, соя, цілісні зерні); - зниження: збагачення раціону продуктами з високим вмістом аспарагіну, магній;
<b>Аланин</b>	- підвищення: обмеження продуктів з високим вмістом аланіну (животні білки, авокадо, молочні продукти, овес, зародки пшениці), вітамін В <sub>6</sub> ; - зниження: пантотенова кислота;
<b>Лейцин</b>	- підвищення: обмеження продуктів з високим вмістом лейцину (бурий рис, боби, м'ясо, горіхи, соєва і пшеничне борошно), застосування полусинтетичних лікувальних продуктів (лишенні лейцину, ізолейцину і валіну), вітамін В <sub>6</sub> ; - зниження: лейцин (таб.), ВСАА (лейцин, ізолейцин і валін); лизин (Vita Line) – посилення всмоктування лейцину;
<b>Ізолейцин</b>	- підвищення: обмеження продуктів з високим вмістом ізолейцину (миндаль, кешу, куряче м'ясо, турецький горох, яйця, риба, чечевичка, печінка, м'ясо, рож, більшість насіння, соєві білки), застосування полусинтетичних лікувальних продуктів (лишенні лейцину, ізолейцину і валіну), вітамін В <sub>6</sub> ; - зниження: ВСАА (лейцин, ізолейцин і валін);
<b>Серин</b>	- підвищення: обмеження продуктів з високим вмістом серину (м'ясні і молочні продукти, пшеничне клейковина, арахіс і соєві продукти), глицину і треоніну (джерела серину); - зниження: вітамін В <sub>6</sub> , В <sub>3</sub> і фолієва кислота, магній;
<b>Таурин</b>	- підвищення: обмеження продуктів з високим вмістом тауріну, метіоніну і цистеїну, вітамін Е, вітамін С, коензим Q10; - зниження: вітамін В <sub>6</sub> , таурин (Vita Line), кртал (+екстракт плодів бояришника і пустырника);
<b>Треонин (знижує м'язовий тонус)</b>	- підвищення: обмеження продуктів з високим вмістом треоніну (соя, горбуша, семга, молочні продукти, яйця, горіхи, боби); при супутньому дефіциті метіоніну призначити метіонин (інгібування всмоктування треоніну), вітамін В <sub>6</sub> , цинк; - зниження: вітамін В <sub>3</sub> , В <sub>6</sub> , магній, лизин (Vita Line) – покращує всмоктування треоніну;
<b>Пролин</b>	- підвищення: обмеження продуктів з високим вмістом проліну, глутаминової кислоти і орнітину; - зниження: пролин (Vita Line);
<b>Гистидин</b>	- підвищення: обмеження продуктів з високим вмістом гистидіну (свинина, птиця, сир і зародки пшениці), низькобілкові продукти; - зниження: АТФ-лонг (+ АТФ, калій і магній), фолієва кислота;
<b>Аргинин</b>	- підвищення: обмеження продуктів з високим вмістом аргініну (шоколад, кокосові горіхи, молочні продукти, желатин, м'ясо, овес, арахіс, соєві боби, грецькі горіхи, біле борошно і пшеничні зародки, горіхи, кукурудза, желатин, шоколад, изюм, овсяна крупа, кунжут); лизин (Vita Line) – інгібування всмоктування аргініну; - зниження: збагачення раціону продуктами з високим вмістом аргініну, аргинин (Vita Line);
<b>Валін</b>	- підвищення: обмеження продуктів з високим вмістом валіну (соя і інші бобові, тверді сири, ікра, творог, горіхи і сонечки, м'ясо і птиця, яйця, значно менше – в крупах і макаронах), застосування полусинтетичних лікувальних продуктів (лишенні лейцину, ізолейцину і валіну), вітамін В <sub>6</sub> ; - зниження: біодобавка ВСАА (лейцин, ізолейцин і валін);
<b>Глицин</b>	- підвищення: обмеження продуктів з високим вмістом глицину, вітамін В <sub>6</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>5</sub> ; - зниження: глицин, бетаїн (т.к. його попередником є глицин);
<b>Лизин</b>	- підвищення: обмеження продуктів з високим вмістом лизіну (риба, птиця, молоко, зародки пшениці, бобові, арахіс, жовті яйця), вітамін В <sub>6</sub> , ніацин, вітамін С; - зниження: лизин (Vita Line), L-карнітин (т.к. лизин є його попередником і дефіцит лизіну супроводжується дефіцитом карнітину); лейцин в таб. (збільшує всмоктування лизіну);
<b>Триптофан</b>	- підвищення: обмеження продуктів з високим вмістом триптофану (м'ясо, риба, творог, сир, яйця, горох, фасоль і, особливо, соя), вітамін В <sub>6</sub> , ніацин; - зниження: збагачення раціону вуглеводами, триптофан (Vita Line);

<b>Орнитин</b>	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аргинина-предшественника (шоколад, кокосовые орехи, молочные продукты, желатин, мясо, овес, арахис, соевые бобы, грецкие орехи, белая мука, пшеница и пшеничные зародыши, орехи, кукуруза, желатин, шоколад, изюм, овсяная крупа, кунжут), витамин В <sub>6</sub> , магний;
	- снижение: обогащение рациона продуктами с высоким содержанием аргинина;
<b>Фенилаланин</b>	- повышение: низкобелковая диета, специальные смеси без фенилаланина и тирозина;
	- повышение: низкобелковая диета, специальные смеси без фенилаланина и тирозина;

Международная группа ученых (Gaia Novarino, Paul El-Fishawy, Hulya Kayserili, Nagwa A. Meguid, Eric M. Scott, Jana Schroth et al, 2012) не исключает, что ей удалось впервые выявить потенциально излечимую форму аутизма. Благодаря секвенированию части генома шести детей, страдающих очень редко встречающейся разновидностью заболевания, у всех была найдена мутация, из-за которой в организме очень низок уровень содержания нескольких незаменимых аминокислот, дефицит которых можно возместить специальной диетой. Секвенирование их экзонов - части генетического набора, отвечающей за кодирование белков - выявило мутацию в гене *BCKDK*, которая инактивирует фермент *BCKD*-киназу. Благодаря этому ферменту в организме поддерживается нормальный уровень трех аминокислот с разветвленной цепью — валина, лейцина и изолейцина — необходимых для синтеза ряда белков и других биологически важных компонентов. В отличие от других аминокислот, они не синтезируются организмом, а поступают с пищей. Тестирование показало, что у всех исследуемых детей после еды в крови был очень низкий уровень аминокислот с разветвленной цепью. Аминокислоты с разветвленной цепью, так же, как и другие виды аминокислот, преодолевают гематоэнцефалический барьер с помощью белков-транспортеров. В случае

дефицита валина, лейцина и изолейцина, транспортеры начинают переносить в мозг более крупные молекулы других аминокислот, которые в итоге занимают их место. После того, как диета больных детей была обогащена валином, лейцином и изолейцином, уровень аминокислот с разветвленной цепью в их крови нормализовался, однако научно подтвержденного улучшения состояния их здоровья пока получено не было. Авторы планируют провести клинические испытания диетического метода терапии этой формы аутизма, а также продолжить поиски пациентов с мутацией в гене *BCKD*-киназы (*Mutations in BCKD-kinase Lead to a Potentially Treatable Form of Autism with Epilepsy* (Science 19October, 2012: Vol. 338 no. 6105 pp. 394-397 DOI: 10.1126/science.1224631))

*Дефицит микро- и макроэлементов:*

1) обогащение рациона продуктами с высоким содержанием дефицитного элемента;  
2) медикаментозная терапия.

Большинство витаминов не синтезируются в организме человека. Поэтому они должны регулярно и в достаточном количестве поступать в организм с пищей или в виде препаратов. Исключение составляют витамин К, достаточное количество которого в норме синтезируется в толстом кишечнике человека за счёт деятельности бактерий, и витамин В<sub>3</sub>, синтезируемый



Рис. 3. Методы биомедицинского лечения

бактериями кишечника из аминокислоты триптофана. Витамины группы В участвуют в процессах метилирования, нарушение которого наиболее часто диагностируется у детей с аутизмом и аутистическим спектром нарушения поведения.

*Нарушение в цикле мочевинообразования:*

1) низкобелковая диета с ограничением в рационе белка до 1, 5 г на 1 кг веса ребёнка в сутки;

2) препараты, улучшающие функцию печени (где происходит детоксикация аммиака) и способствующие выведению аммиака (глутаргин, гепамерц).

*Нарушение окисления жирных кислот:*

гиполипидемическое питание (в грудном возрасте перевод ребёнка на искусственную смесь, содержащую преимущественно среднецепочечные жирные кислоты).

Широко распространено биомедицинское лечение, основными методами которого являются:

- безглютеновая и безказеиновая диета;

- обогащение минералами и витаминами;
- антикандидозные препараты, ферменты и пробиотики;
- хелирование (выведение тяжёлых металлов);
- антиоксиданты.

Недостатками биомедицинского лечения являются:

- не учитываются индивидуальные особенности обмена конкретного ребёнка;
- не проводится мониторинг показателей обмена во время лечения.

### ВЫВОДЫ

Таким образом, проблема аутизма является комплексной, поликаузальной, распространённой и растущей в геометрической прогрессии. Все это заставляет решать этот вопрос с участием специалистов нескольких профилей — психиатров, невропатологов, генетиков и делает эту проблему важнейшей и актуальной.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аутизм / Под ред. проф. Э. Г. Улумбекова. — М. : Гэотар-мед, 2002.
2. Башина В. М. Аутизм в детстве / В. М. Башина. — М. : Медицина, 1999. — 240 с.
3. Богдашина О. Аутизм: определение и диагностика / О. Богдашина. — Донецк : ООО Лебедь, 1999. — 112 с.
4. Бородина Л. Г. Опыт амбулаторной фармакотерапии детей, больных аутизмом // Аутизм и нарушения развития. — 2004. — № 3 — С .
5. Бычкова Е. Дети дождя: все об аутизме / Е. Бычкова // Няня. — 2001. — № 12. — С. 14.
6. Веденина М. Ю. Использование поведенческой терапии аутичных детей для формирования навыков бытовой адаптации. Сообщение II / М. Ю. Веденина, О. Н. Окунева // Дефектология. — 1997. — № 3. — С. 15–20.
7. Гилберг К. Аутизм: медицинские и педагогические аспекты / К. Гилберг, Т. Питерс. — СПб. : ИСПиП, 1998. — 124 с.
8. Грэндин Т. Отворяя двери надежды. Мой опыт преодоления аутизма / Т. Грэндин, М. М. Скариано. — М. : Центр лечебной педагогики, 1999. — 228 с.
9. Жуков Д. Е. Центральные личностные функции у родителей детей с синдромом РДА // Биопсихосоц. парадигма медицины и её влияние на развитие психоневрологич. науки и практики : материалы науч.-практ. конф. молодых ученых (СПб, 28 февраля — 3 марта 2002 г.) — СПб. : Изд. НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2004. — 244 с.
10. Кревелен В. К проблеме аутизма // Детский аутизм : Хрестоматия ; Сост. Л. М. Шипицына. — СПб. : Международный университет семьи и ребенка им. Р. Валленберга, 1997 — 254 с.
11. Лебединская К. С. Медикаментозная терапия раннего детского аутизма / К. С. Лебединская // Дефектология. — 1994. — № 2. — С. 3–8.
12. Микиртумов Б.Е. Ранний детский аутизм / Б. Е. Микиртумов, А. Г. Кошавцев, С. В. Гречаный // Клиническая психиатрия раннего детского возраста. — СПб. : Питер, 2001. — С. 121–136.
13. Никольская О.С. Аутичный ребенок: пути помощи / О. С. Никольская, Е. Р. Баенская, М. М. Либлинг. — М. : Теревинф, 2000. — 336 с — (Особый ребёнок).
14. Ремшмидт Х. Аутизм. Клинические проявления, причины и лечение / Х. Ремшмидт ; [Пер.с нем.]. — М. : Медицина, 2003. — 120 с.
15. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма / С. Г. Ворсанова Ю. Б. Юров, А. П. Сильванович [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 4, — С. 356–367.
16. Черная В. Н. Влияние синтетического треонина на процессы всасывания аминокислот в кишечнике / В. Н. Черная, О. В. Хомякова, С. Я. Коваль // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского ; серия «Биология, химия». — 2006. — Т. 19 (59), № 2. — С. 91–96.
17. Шипицына Л. М. Детский аутизм. Хрестоматия / Учебное пособие для студ. высш. и сред. пед., психол. и мед. учеб. заведений. Сост. Л. М. Шипицына / Ин-т спец. педагогики и психологии, Международный ун-т семьи и ребенка им. Р. Валленберга ; 2-е изд. — СПб. : Дидактика Плюс, 2001. — 368 с.
18. Эпигенетика / [под ред.: С. Д. Эллис, Т. Дженювейн, Д. Рейнберг]. — М. : Техносфера, 2010. — 496 с.



19. Abrahams B. S. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology / B. S. Abrahams, D. H. Geschwind // *Nat. Rev. Genet.* — 2008. — Vol. 9, N 5. — P. 341–355.
20. Application of DSM-5 criteria for autism spectrum disorder to three samples of children with DSM-IV diagnoses of pervasive developmental disorders / M. Huerta, S. L. Bishop, A. Duncan [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* — 2012. — Vol. 169, N 10. — P. 1056–1064.
21. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators. Prevalence of autism spectrum disorders — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008 / Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators ; [U.S. Department of Health & Human Services, Centers for Disease Control and Prevention] // *MMWR Surveillance Summaries.* — 2012. — Vol. 61, N 3. — P. 1–19
22. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism / S. J. Sanders, M. T. Murtha, A. R. Gupta [et al.] // *Nature.* — 2012. — Vol. 485, N 7397. — P. 237–241.
23. Dover C. J. How to diagnose autism / C. J. Dover, A. Le Couteur // 2007. — *Arch. Dis. Child.* — Vol. 92, N 6. — P. 540–545.
24. Evidence for the involvement of genetic variation in the oxytocin receptor gene (OXTR) in the etiology of autistic disorders on high-functioning level / A. K. Wermter, I. Kamp-Becker, P. Hesse [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* — 2010. — Vol. 153B, N 2. — P. 629–639.
25. Hamilton A. F. Emulation and mimicry for social interaction: a theoretical approach to imitation in autism / A. F. Hamilton // *Q. J. Exp. Psychol. (Hove).* — Vol. 61, N 1. — P. 101–115.
26. Hoffmann G. F. *Vademecum metabolicum: diagnosis and treatment of inborn errors of metabolism* / G. F. Hoffmann, J. Zschocke. — 3rd ed. — Stuttgart : Schattauer Verlag, 2011 — 184 p.
27. Leskovec T. J. Pharmacological treatment options for autism spectrum disorders in children and adolescents / T. J. Leskovec, B. M. Rowles, R. L. Findling // 2008. — *Harv. Rev. Psychiatry.* — Vol. 16, N 2. — P. 97–112.
28. Levels of select PCB and PBDE congeners in human postmortem brain reveal possible environmental involvement in 15q11-q13 duplication autism spectrum disorder / M. M. Mitchell, R. Woods, L. H. Chi [et al.] // *Environ. Mol. Mutagen.* — 2012. — Vol. 5, N 8. — P. 589–598.
29. Maternal smoking during pregnancy and the prevalence of autism spectrum disorders, using data from the autism and developmental disabilities monitoring network / A. E. Kalkbrenner, J. M. Braun, M. S. Durkin [et al.] // *Environ. Health Perspect.* — 2012. — Vol. 120, N 7. — P. 1042–1048.
30. Minshew N. J. The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization / N. J. Minshew, D. L. Williams // *Arch. Neurol.* — 2007. — Vol. 64, N 7. — P. 945–950.
31. Modeling an autism risk factor in mice leads to permanent immune dysregulation / E. Y. Hsiao, S. W. McBride, J. Chow [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2012. — Vol. 109, N 31. — P. 12776–12781.
32. Mutations in BCKD-kinase lead to a potentially treatable form of autism with epilepsy / G. Novarino, P. El-Fishawy, H. Kayserili [et al.] // *Science.* — 2012. — Vol. 338, N 6105. — P. 394–397.
33. Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders / B. M. Neale, Y. Kou, L. Liu [et al.] // *Nature.* — 2012. — Vol. 485, N 7397. — P. 242–245.
34. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk / A. Kong, M. L. Frigge, G. Masson [et al.] // *Nature.* — 2012. — Vol. 488, N 7412. — P. 471–475.
35. Rossignol D. A. Evidence of mitochondrial dysfunction in autism and implications for treatment / D. A. Rossignol, J. J. Bradstreet // *Am. J. Biochem. Biotech.* — 2008. — Vol. 4, N 2. — P. 208–221.
36. Schaefer G. B. Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders / G. B. Schaefer, N. J. Mendelsohn // *Genet. Med.* — 2008. — Vol. 10, N 1. — P. 4–12.
37. Sporadic autism exomes reveal a highly inter-connected protein network of de novo mutations / B. J. O'Roak, L. Vives, S. Girirajan [et al.] // *Nature.* — 2012. — Vol. 485, N 7397. — P. 246–250.
38. Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism / H. E. Volk, F. Lurmann, B. Penfold [et al.] // *JAMA Psychiatry.* — 2013. — Vol. 70, N 1. — P. 71–77.
39. Yasko A. *Autism: pathways to recovery* / Dr. Amy Yasko. Bethel, Maine, 2004. — 228 p. — (Neurological Research Institute).

ГРЕЧАНІНА Ю. Б.

### АУТИЗМ ЯК ПОЛІКАУЗАЛЬНИЙ РОЗЛАД

**Резюме.** У роботі розглянуті основні питання етіології, патогенезу, діагностики та лікування аутизму і аутичного розладу поведінки, засновані на персоналізованому підході. Опубліковані сучасні світові дані, що стосуються проблеми аутизму. Велика увага приділена розгляду генетичної складової аутизму. Розроблено алгоритм обстеження пацієнта з аутичним спектром порушення поведінки.

**Ключові слова:** аутизм, дієта, алгоритм обстеження

GRECHANINA YU. B.

### AUTISM AS A POLYCAUSAL DISORDER

**Summary.** Based on the personalized approach, the main questions of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of autism and autistic disorder of behavior have been considered. The modern world data regarding autism problem have been published. A great attention has paid to consideration of a genetic component of autism. The algorithm of examination of patients with autism spectrum disorder of behavior has been developed.

**Key words:** autism, diet, examination algorithm

ГРЕЧАНИНА Е.Я.

*Украинский институт клинической генетики ХНМУ, г. Харьков, Украина***МЕТИОНИН — НЕЗАМЕНИМАЯ АМИНОКИСЛОТА**

**Резюме.** Лекция построена на основе мировых знаний *HMDB: the Human Metabolome Database* и собственного многолетнего опыта, в ней показана определяющая роль метионина — незаменимой аминокислоты в прямом и переносном смысле. Знакомство с ее структурой и участием в многочисленных метаболических процессах в организме, а так же современная интерпретация полученных знаний изложена в лекции для врачей-биохимиков, молекулярных генетиков, клиницистов. Лекция является фактическим материалом, который направлен на пробуждение интереса к проблеме функционирования генома у врачей всех специальностей. Это первая лекция из серии «Нарушение обмена серосодержащих аминокислот».

**Ключевые слова:** метионин, энзимы, аминокислоты, геном.

С началом третьего тысячелетия в мире вообще, и генетике в частности, произошли значительные перемены — появились новые болезни, новые данные о функции генома, пересмотрена роль РНК и ДНК, с новой стороны рассмотрена проблема SNP — однонуклеотидов и генного полиморфизма. Расшифровка генома человека позволила углубить исследования геномного разнообразия популяций. Изучение полиморфизма оказалось эффективным для решения эволюционно-генетических проблем. В лекции использован фактический материал, переведенный из Human Metabolome Database (HMD). Исследование полиморфных генов раскрыло тайну многих мультифакториальных, моногенных и хромосомных болезней, онкологических заболеваний, углубило изучение эпидемиологии наследственных болезней.

В основе функционирования любой живой системы лежит генетический код. Генетический код долгое время считался неизменным, универсальным, сосредоточенным в ядре клетки. Однако, утверждение понятия о ядерно-цитоплазматической наследственности позволило подойти к иной оценке генетического кода. Установлено, что генетический код подвержен эволюции, которая привела к возникновению вариантов генетического кода, специфичных для видов или внутриклеточных органелл, например, митохондрий. Благодаря многим исследованиям удалось установить, что один из вариантов генетического кода, по-видимому, представляет собой древнюю адаптацию, защищающую от окислительного стресса, вызванного переходом к аэробному дыханию, и приводящей к высокой концентрации метионина в митохондриях (Alina Bender et al, 2006; Barell BG, Bankier AT, Drouin J, 1979; Levin RL et al., 1996).

Для трансляции генетической информации используется два генетических кода: первый локализован в ядре клетки и служит для синтеза белков, закодированных в клеточном ядре. Это стандартный код. Другой—«современный», альтернативный гене-

тический код, который транслирует митохондриальный геном. Этот альтернативный код открыт лишь в 1979 г. Причины возникновения «современного» кода изучались более 30 лет. Высказывалось предположение, что причины возникновения изменений в генетическом коде связаны с нейтральным эволюционным механизмом, т.к. «принцип кодирования аминокислот не должен меняться» (Alina Bender et al, 2006). Существовало устойчивое мнение, что «любое изменение смысла отдельного кодона приведет к ошибкам в каждом транслируемом белке, что не может не иметь пагубных последствий для клетки».

Была высказана гипотеза «захвата» кодона, согласно которой GC-богатые кодоны могут исчезать из генома в результате изменения общего содержания нуклеотидных остатков G и C. Однако этот кодон может снова появиться благодаря дрейфу генов. Такой кодон может быть «захвачен» путем неверного прочтения какой-нибудь тРНК из другой семьи кодонов. При этом перекодировка происходит абсолютно нейтрально, без появления «нездоровых» белков (Alina Bender et al, 2006).

Другая гипотеза названа гипотезой «двусмысленного прочтения». Согласно этой гипотезе перекодировка генома происходит не нейтрально: мутации в тРНК приводят к считыванию кодона двумя различными тРНК — обычной и мутантной, заряженными различными аминокислотами, но узнающими один и тот же кодон. Это и приводит к перекодированию кодона (Alina Bender et al, 2006).

Сторонники гипотезы «захвата» кодона A. Bender et al. (2006) показали, что адаптивное антиоксидантное накопление метионина в комплексах клеточных дыхательных цепей объясняет использование нестандартного генетического кода в митохондриях. Авторы показали, что «перекодировка» кодона AUA из изолейцина в метионин, которая наблюдается в митохондриях, оказалась благоприятной в функциональном смысле. Они доказали, что перекодировка

кодона приводит к накоплению метионина в легко окисляемых аминокислотах (АК), сосредоточенных в окисляемой мембране митохондрий. Это приводит к усилению антиоксидантных свойств клетки за счет накопления метионина. Авторы открыли тайну: «метионин является прошедшим путь своего эволюционного отбора антиоксидантным строительным белком для комплексов клеточной дыхательной цепи». Окислительный стресс, с их точки зрения, и сформировал генетический код митохондрий.

Представленное исследование вызвало наш интерес тем обстоятельством, что центральной фигурой в этом процессе является метионин, нарушение обмена которого, по нашим наблюдениям, претендует на глобальное участие в патологии человека.

В состав белков человека входят 2 аминокислоты, содержащие серу — метионин и цистин, которые тесно связаны метаболически между собой. Метионин — незаменимая серосодержащая аминокислота. Наиболее полная характеристика метионина представлена в Human Metabolome Database. Как следует из мирового опыта, сосредоточенного в этом энциклопедическом издании, метионин легко окисляется под воздействием активных частиц кислорода. Основными продуктами окисления метионина являются R- и S-метионинсульфоксид, которые можно, в свою очередь, разделить на 2 группы стереоспецифических метионинсульфоксидредуктаз (МСР) с помощью низкой затраты метаболической энергии на 1 молекулу  $NA DPH/H^+$ . Оба этих типа МСР являются жизненно важными для функции организма.

Еще в 1996 г. Левин И. О. с соавт. предложил, «что у белков, совокупным функциональным свойством метионина является конкурентная антиоксидантная защита - быстрая утилизация окружающих активных частиц кислорода перед тем, как они смогут воздействовать на другие оксидантлабильные участки - кофакторы в белке-носителе или на близко расположенные макромолекулярные структуры».

То обстоятельство, что метионин является эволюционно отобранным антиоксидантом объясняет широкий диапазон патологии, возникающей при нарушении обмена этой серосодержащей аминокислоты.

Метионин — крайне необходим для развития человека в соответствии с его программой. Метионин не образуется в организме, а поступает с пищей и служит субстратом для синтеза белка. Метионин обладает уникальными функциями:

- участвует в реакциях трансметилирования;
- служит донором метильных групп в синтезе биологически активных веществ;
- принимает участие в синтезе нуклеиновых кислот.

Метионин является акцептором метила для 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-метилтрансферазы (метионин-синтазы) в единственной реакции,

а также является метильным акцептором в катаболизме бетаина HMD. Метионин — предшественник цистеина, участвует в биосинтезе последнего. При этом в процессе катаболизма сера метионина превращается в серу цистеина. Углеродный скелет цистеина происходит из серина.

Метионин имеет 52 биохимических синонима.

Его химическое наименование (2S)-2-amino-4-methylsulfanyl-butanoic acid.

Химическая формула:  $C_5H_{11}NO_2S$ .

Определена его биологическая функция:

- Незаменимая аминокислота;
- Компонент аминоксил тРНК биосинтазы;
- Компонент метаболизма глицина, серина и треанина;
- Компонент гистидинового обмена;
- Компонент метионинового метаболизма;
- Компонент селено-аминокислотного метаболизма;
- Компонент тирозинового метаболизма.

В клетке метионин локализован в плазме и внеклеточно. Содержится в крови, цереброспинальной жидкости, ткани простаты, в моче. Нормальная концентрация в крови новорожденного в возрасте от 0 до 30 дней —  $35.0 \pm 5.0$   $\mu M$ , у детей 1-13 лет —  $27.0 \pm 5.0$   $\mu M$ , у мальчиков старше 18 лет —  $32.0 \pm 6.0$   $\mu M$ , у девочек этого же возраста —  $27.0 \pm 5.0$   $\mu M$ . В спинномозговой жидкости у детей младше 18 лет —  $2.9 \pm 0.69$   $\mu M$  (данные колеблются у разных авторов).

В Metagene ID представлен 277400, 606664, 236270, 250850, 236250, 236200, 276700, 180960.

**Ферменты метаболизма метионина представлены:**

- Метионин-синтазой;
- Тирозин — аминотрансферазой;
- S-аденозилметионин - синтетазой (изоформой 2 типа);
- Арсенит метилтрансферазой;
- Индометиламин N-метилтрансферазой;
- S-аденозилметионин-синтетазой изоформой 1 типа;
- Бетаин-гомоцистеин S-метилтрансферазой 1;
- Метионил-тРНК синтетазой, цитоплазматической;
- Метионин аденозилтрансферазой 2 субчастицей бета.

**Синонимы метионина:**

- (2S)-2-amino-4-(methylsulfanyl)butanoic acid
- (S)-2-Amino-4-(methylthio)butanoate
- (S)-2-Amino-4-(methylthio)butanoic acid
- (S)-2-amino-4-(methylthio)-Butanoate
- (S)-2-amino-4-(methylthio)-Butanoic acid
- (S)-2-amino-4-(methylthio)butyric acid
- (l)-methionine
- (s)-(+)-methionine
- (s)-methionine
- 2-Amino-4-(methylthio)butyrate
- 2-Amino-4-(methylthio)butyric acid

## LECTURES

- 2-Amino-4-methylthiobutanoic acid
- A-amino-g-methylmercaptobutyrate
- A-amino-g-methylmercaptobutyric acid
- Acimethin
- Alpha-amino-gamma-methylmercaptobutyric acid
- Cymethion
- G-methylthio-a-aminobutyrate
- G-methylthio-a-aminobutyric acid
- H-met-h
- H-met-oh
- L(-)-amino-alpha-amino-alpha-aminobutyric acid
- L(-)-amino-gamma-methylthiobutyric acid
- L(-)-methionine
- L-2-Amino-4methylthiobutyric acid
- L-Methionine
- L-a-amino-g-methylthiobutyrate
- L-a-amino-g-methylthiobutyric acid
- L-alpha-amino-gamma-methylmercaptobutyric acid
- L-alpha-amino-gamma-methylthiobutyric acid
- L-gamma-methylthio-alpha-aminobutyric acid
- L-methionin
- L-methioninum
- Liquimeth
- MET
- Mepron
- Methilanin
- Methionine
- Methioninum
- Metionina
- Neo-methidin

- Poly-l-methionine
- Polymethionine
- S-methionine
- S-methyl-l-homocysteine
- Toxin WAR
- alpha-amino-alpha-aminobutyric acid
- gamma-methylthio-alpha-aminobutyric acid
- l-2-Amino-4-(methylthio)butyric acid
- alpha-amino-gamma-methylmercaptobutyrate
- gamma-methylthio-alpha-aminobutyrate
- L-alpha-amino-gamma-methylthiobutyrate

Локализован в клетке - в цитоплазме и внеклеточно.

Содержится в биологических жидкостях:

- Крови
- Цереброспинальной жидкости
- Ткани простаты
- Моче
- Тканях

Локализация в тканях: фибробластах, мышцах, поджелудочной железе, селезенке, биологических жидкостях, крови.

Информация о нарушениях обмена метионина представлена в OMIM ID (277400 (Combined DEF. OF 5-deoxyadenosylcobalamin AND Methylcobalamin (clbc, Clbd, Clbf)), 606664 (Glycine N-methyltransferase Deficiency), 236270 (Methylcobalamin Synthesis Deficiency (cbl E, cbl G)), 250850 (Hypermethioninemia)) и в Metagene ID (236250 (Homocystinuria DUE TO Defect OF N(5,10)-methylene THF Deficiency), 236200 (Homocystinuria. Cystathionine Beta-synthase Deficiency), 276700 (Tyrosinemia I), 180960 (Hypermethioninemia , Familial)).

Энзим 1 ID:	5392 Метионин-синтаза
Его синонимы:	5-метилентетрагидрофолат-гомоцистеинметилтрансфераза Метионин-синтаза, витамин -B <sub>12</sub> -зависимая MS
Энзим гена:	MTR
Энзим 1, белковая последовательность:	> Метионин - синтаза MSPALQDLSQPEGLKKTLRDEINAILQKRIMVLDGGMGTMIQREKLNEEHFRGQEFKDHA RPLKGNNDILSITQPDVIYQIHKEYLLAGADIETNTFSSTIAQADYGLEHLAYRMNMC SAGVARKAAEEVLTQTGKIRFVAGALGPTNKTLSVSPSVERPDYRNITFDLVEAYQEQA KGLLDGGVDILLIETIFDTANAKAALFALQNLFEELYAPRPIFISGTIVDKSGRTLSSQT GEGFVSVSHGEPLCIGLNCALGAAEMRPFIEIIGKCTTAYVLCYPNAGLPNTFGDYDET PSMMAKHLKDFAMDGLVNVGGCCGSTPDHIREIAEAVKNCKPRVPATAFEGHMLLSGL EPFRIGPYTNFVNIGERCNVAGSRKFAKLIMAGNYEEALCVAKVQVEMGAQVLDVNMDDG MLDGPSAMTRFCNLIASEPDIAKVPCLIDSSNFVIEAGLKCCQKCVINSISLKEGEDD FLEKARKIKKYGAAMVVMFAFDEEGQATEITDKIRVCTRAYHLLVKLGFNPNDIIFDPNI LTIGTGMEHNLYAINFIHATKVIKETLPGARISGGLSNLSFSFRGMEAIREAMHGFLY HAIKSGMDMGIVNAGNLPVYDDIHKELLQLCEDLIWNKDPEATEKLLRYAQTQGTGGKKV IQTDEWRNGPVEERLEYALVKGIEKHIEDTEEARLNQKYPRLNIEGPLMNGMKIVG DLFGAGKMFQPVIKSARVMKAVGHILPFMEKEREETRVLNGTVEEEDPYQGTIVLATV KGDVHDIGKNIVGVVLCNNFRVIDLGVMTPCDKILKAALDHKADIIGLSGLITPSLDEM IFVAKEMERLAIIRIPLIGGATTSKTHAVKIAPRYSAPVIHVLDAKSVVVCSQLLDEN LKDEYFEEIMEEYEDIRQDHYESLKERRYPLSQARKSGFQMDWVSEPHVVKPTFIGTQV FEDYDLQKLVYIDWKPFFDWWQLRGKYPNRGFPKIFNDKTVGGEARVYDDAHNMLNLT ISQKLRARGVVGFVPAQSIQDDIHLHYAAAVPQAAEPIATFYGLRQQAEEKDSASTEPY CLSDFIAPLHSGIRDYGLFVAVACFGVEELSKAYEDDDGDDYSSIMVKALGDRLAEEAFEE LHERVRELWAYCGSEQLDVADLRRRLRYKGIAPGYPSPDHTKELTMMWRLADIEQSTG IRLTESLAMAPASAVSGLYFSNLKSKYFAVGKISKDQVEDYALRKNISVAEVEKWLGPIL GYDTD
Энзим 1 число остатков:	1265
Энзим 1 молекулярная масса:	140529
Энзим 1 функция:	5.27

ЛЕКЦІЇ

	<p>Функция энзима метионин-синтазы S-methyltransferase активність связывание каталитическая активність связывание катиона связывание кобаламина связывание иона кобальта dihydropteroate synthase активність homocysteine S-methyltransferase активність активність связывание иона methionine synthase активність methyltransferase активність активність трансферазы активність трансферазы, перенос алкильной или арильной (кроме метильной) групп активність трансферазы, перенос 1-углеродных групп перемещение связанного иона металла связывание витамина</p> <p><b>Процессы, в которых участвует метионинсинтаза</b> метаболизм аминокислот и производных метаболизм ароматических соединений клеточный метаболизм биосинтез фолиевой кислоты и производных метаболизм фолиевой кислоты и производных метаболизм биосинтез метионина физиологический процесс биосинтез серосодержащих аминокислот метаболизм серосодержащих аминокислот</p>
<p>Главная функция:</p>	<p>Транспорт и метаболизм аминокислот</p>
<p>Специфическая функция:</p>	<p>Катализирует передачу метильной группы от метилкобаламина к гомоцистеину, образуя фермент-связанный кобаламин и метионин. Впоследствии, реметилюрует кофактор с помощью метилтетрагидрофолата</p>
<p>Нуклеотидная последовательность:</p>	<p>ATGTACCCCGCGCTCCAAGACCTGTCCGCAACCCGAAGTCTGAAGAAAACCCGCGGGAT GAGATCAATGCCATTCTGCAGAAAGAGGATATGGTGCCTGGATGGAGGGATGGGGACCATG ATCCAGCGGGAGAGCTAAACGGAAGAACACTCCGAGGTCAGAAATTAAGATCATGCC AGGCCGCTGAAAGGCAACAATGACATTTAAGATAACTCAGCCTGATGTCATTTACCAA ATCCATAAGGAATACTTGGCTGGGCGAGATACATTGAAACAATACTTTAGCAGC ACTAGTATGCCAAGCTGACTATGGCTTGAACACTTGGCCTACCGGATGAACATGTGC TCTCAGGAGTGGCCAGAAAAGCTGCCAGGAGGTAACCTCCAGACAGGAATTAAGAGG TTTGTGGCAGGGGCTCTGGTCCGACTAATAAGACACTCTCTGTGTCCCATCTGTGGAA AGGCCGGATATAGGAACATCACATTTGATGACTTGTGAAGCATACCAAGAGCAGGCC AAAGGACTTCTGGATGGCGGGGTTGATATCTTACTCATTGAAACTATTTTGTACTTCCC AATGCCAAGGCAGCCTTGTTCGACTCCAAATCTTTTGAAGGAAATATGCTCCCGCG CCTATCTTTATTTACAGGACGATCGTTGATAAAAAGTGGCGGACTCTTTCCGGACGACA GGAGAGGGATTTGTCATCAGCGTGTCTCATGGAGAACCCTCTGCATGGATTAATTTGT CTTTGGGTGCAGCTGAGATGAGACCTTTTATGAAATAATGGAAAAATGACAAACGCC TATGCTCTGTATCCCAATGCAGGCTTCCCAACACCTTTGGTACTATGTGAACAGC CCTTCTATGATGGCCAAAGCACCTAAAGGATTTTGCATGGATGGCTTGTCAATATAGT GGAGGATGCTGTGGTCAACACCAGATCATACAGGAAATGCTGAAGCTGTGAAAAAT TGTAAAGCTAGAGTTCCACCTGCCACTGCTTTTGAAGGACATATGTACTGTCTGGTCTA GAGCCTTTCAGGATGGACCTACACCAACTTTTGAACATTTGGAGGCTGTATGCTGTG GCAGGATCAAGGAAGTTTGTAAACTCATATGCAGGAAACTGAGGAAAGCTTGTGTG GTTCCAAAGTGCAGGTGGAATGGAGGCCAGGTTGGATGCAACATGGATGATGGC ATGCTAGATGGTCCAAGTGCATGACAGATTTTGAACATTAATGCTTCCGAGCCAGAC ATCCAAAGGTAACCTTTGCTATCGACTCTCCAAATTTGCTGTGATGAACTGGGT AAGTGTGCCAAGGGAAGTGCATTTGTAATAGCATTAGTCTGAAGGAAAGGAGAGACGAC TTCTTGGAGAGGCCAGGAAGATTAAAAAGTATGGAGCTGCTATGGTGGTCTTGGCTTT GATGAAGAGGACAGGCAACAGAAACAGACCAAAAATCAGAGTGTGCCACCCGGGCTAC CTCTGCTTGTGAAAAAAGCTGGCTTTAATCCAAATGACATTAATTTGACCCATAATC CTAACCATTTGGGACTGGAATGGAGGAACACAACTTGTATGCCATTAATTTTATCCATGCA ACAAAAGTCTAAAGAAACATTAACCTGGAGCCAGAATAAGTGGAGCTTTTCCAACTTG TCCTTCTCCTCCGAGGAATGGAAGCCATTCGAGAAAGCAATGCATGGGGTTTCTTTAC CATGCAATCAAGTCTGGCATGGACATGGGGATAGTGAATGCTGGAACCTCCCTGTGTAT GATGATCCATAAGGAACCTTCTGCAGCTCTGTGAAGATCTCATCTGGAATAAAGACCT GAGGCCACTGAGAAGCTCTTACGTTATGCCAGACTCAAGGCAGAGGAGGGAAGAAAGTC ATTCAGACTGATGAGTGGAGAAATGGCCCTGTCCAAAGACGCTTGAATGCTCCCTGTG AAGGCATTTGAAAAACATATATTGAGGATACTGAGGAAGCCAGGTTAAACCAAAAAA TATCCCGACCTCTCAATATAATTAAGGACCCCTGATGAATGGAATGAAATTTGTTGT GATCTTTTGGAGCTGGAAAAATGTTTCTACCTCAGGTTATAAAGTCAAGCCGGGTTATG AAGAAAGCTTTGGCCACCTTATCCCTTTTCATGAAAAAGAAAGAGAAGAAACAGAGTG CTTAACGCGACAGTAGAAGAAAGAGGACCTTACCAGGGCACCATGCTGTGCCACTGTT AAAGCGACGCTGCACGACATAGGCAAGAACATAGTTGGAGTAGTCTTTGGCTGCAATAAT TTCCGAGTATTGATTTAGGAGTCACTGATCCATGTGATAAGATACCAAGGCTGCTCTT GACCCAAAGCAGATAAATTTGGCTGTCCAGGACTCATCACTCTTCCCTGGATGAAATG ATTTTGTGCCAAGGAATGGAGAGATTAGCTATAAGGATTCATTGTTGATTTGGAGGA GCAACCCTTCAAAAACCCACACAGCAGTTAAAAATAGCTCCGAGATACAGTGCACCTGTA ATCCATGCTCCTGGACGCGTCCAAGAGTGTGGTGGTGTGTTCCAGCTGTAGATGAAAT CTAAAGGATGAATCTTTGAGGAAATCATGGAAGATATGAAGATATTAGACAGGACCAT TATGAGTCTCAAGGAGAGGAGATACTTACCTTAAAGTCAAGCCAGAAAAAGTGGTTTC CAAAATGGATTGGCTGTCTGAACCTCACCCAGTGAAGCCACGTTTATTTGGGACCCAGGTC TTTGAAGACTATGACTGCAGAAGCTGGTGGACTACATTGAGTGGAAAGCTTTCTTTGAT GCTGGCAGCTCCGGGCAAGTACCCGAATCGAGGCTTCCCAAGATATTAACGACAAA ACAGTAGGTGGAGAGGCCAGGAAGCTTACGATGATCCCAATATGCTGAACACACTG ATTAGTCAAAAGAACTCCGGCCCGGGGTTGGTTGGTTCTGGCCAGCACAGATATC CAAGCAGCATTACCTGTACGAGAGGCTGCTGTGCCCCAGGCTGCAGAGCCATAGCC ACTTCTATGGTTAAGGCAACAGGCTGAGAAAGGACTCTGCCAGCAGGAGCCATACACT TGCCTCAGACTTCACTCGCTCCCTTGCATTCTGGCATCCGTGACTACCTGGGCTTTG GCCGTTGCCTGCTTTGGGGTGAAGAGCTGAGCAAGGCCTATGAGGATGATGGTGACGAC TACAGCAGCATGGTCAAGGCGCTGGGGGACCGGCTGGCAGAGGCTTTTGCAGAAAGAG CTCCATGAAAGAGTTGCGCCGAGAACTGTGGGCTACTGTGGCAGTGGAGAGCTGGAGCTC GCAGACCTGCGAAGGTTGCGGTACAAGGGCATCCGCCCAGCTCTGGCTACCCAGCCAG CCCGACCAACCGAAGACTACCATGTGGAGACTCCGAGACATCGAGGAGTCTACAGGC ATTAGTTAACAGAAATCATAGCAATGGCACCTGCTTCAGCAGTCTAGCCCTTACTTCT TCCAATTTGAAGTCCAAATATTTGCTGTGGGGAAGATTTCCAAAGGATCAGGTTGAGGAT TATGATTGAGGAAGACATATCTGTGGCTGAGGTTGAGAAATGGCTTGGACCCATTTG GGATATGATACAGACTAA</p>
<p>Порядковый номер в базе данных геного банка:</p>	<p>U71285</p>

## LECTURES

GeneCard ID:	MTR
GenAtlas ID:	MTR
HGNC ID:	HGNC:7468
Энзим 1 хромосомная локализация:	1
Энзим 1 локус:	1q43
SNPs	SNPJam Report_
<b>Энзим 2:</b>	5509
	Tyrosine aminotransferase
Синонимы:	L-тирозин; 2-оксиглутарат аминотрансфераза TAT
Имя гена	TAT
Протеиновая последовательность	Тирозин аминотрансфераза MDPYMIQMSKGNLPSILDVHVNVGGRSSVPGKMKGRKARWSVRPSDMAKKTFFNPIRAIV DNMKVKPNPNKTMISLSIGDPTVFGNLPDPEVTQAMKDALDSGKYNGYAPSIGFLSSRE EIASYYHCPEAPLEAKDVILTSGCSQAIDLCLAVLANPGQNILVPRPGFSLYKTLAESMG IEVKLYNLLPEKSWEIDLKQLEYLIDEKTAQLIVNNPSNPCGVSFVKRHLQKILAVAAARQ CVPILADEIYGDMVFSCKYEPLATLSTDVPIVSCGGLAKRWLVPGWRLGWLIHDDRDI FGNEIRDGLVKLSQRILGPCTIVQGALKSILCRTPGEFYHNTLSFLKSNADLCYCALAAI PGLRFPVRPSPGMYLMVGIEMEHFPEFENDVEFTERLVAEQSVHCLPATCFEYPNFIRVVI TVPEVMMLEACSRIQEFCEQHYHCAEGSQEECDK
Молекулярная масса:	50400
Классификация	1-аминоциклопропан-1-карбоксилат-синтазы активность связывание карбон-сульфур лиазы активность каталитическая активность лиазы активность связывание пиридоксаль фосфата активность трансаминазы активность трансферазы активность трансферазы, перенос азотных групп тирозин-трансаминазы активность связывание витамина  <b>Участвует в процессах:</b> Метаболизма аминокислот и производных катаболизма аминокислот метаболизма аминокислот катаболизма ароматических аминокислот метаболизма ароматических аминокислот биосинтеза клеточном метаболизме
Энзим 2 главная функция	Транспорт и метаболизм аминокислот
Энзим 2 специфическая функция	L-тирозин + 2-оксиглутарат = 4- гидрофенилпируват + L-глутамат
Энзим 2 пути	Фенилаланин-метаболизм (map00360 ) Биосинтез фенилаланина, тирозина, триптофана (map00400 ) Метаболизм тирозина (map00350 ) Биосинтез новобиоцина (map00401 )
Энзим 2 реакции	L-тирозин + 2-оксиглутарат = 4- гидрофенилпируват + L-глутамат
Энзим 2 Pfam Domain Function	Аминотран_1_2 (PF00155 ) TAT_ubiq (PF07706 )
Энзим 2 сигналы	Нет
Энзим 2 трансмембранные регионы	Нет
Энзим 2 ценность	Неизвестна
Энзим 2 геновый банк ID протеин	36713
Энзим 2 порядковый номер в базе данных	P17735_
Энзим 2 база данных UniProtKB/Swiss-Prot Входящее имя	ATTY_HUMAN_
Энзим 2 PDB ID	Неизвестен
Энзим 2 локализация в клетке	Неизвестна
Энзим 2 нуклеотидная последовательность	>1365 bp ATGGACCCATACATGATTCAGATGAGCAGCAAAGGCCAACCTCCCCTCAATTCTGGACGTG CATGTCAACGTTGGTGGGAGAAGCTCTGTGCCGGGAAAATGAAAGGCCAGAAAGGCCAGG TGGTCTGTGAGGCCCTCAGACATGGCCAAGAAAACCTTCAACCCCATCCGAGCCATTGTG GACAAACATGAAGGTGAAACCAATCCAAACAAAACCATGATTTCCCTGTCCATTGGGGAC CCTACTGTGTTGGAAACCTGCCTACAGACCCTGAAGTTACCCAGGCAATGAAAGATGCC CTGGACTCGGGCAAATATAATGGCTATGCCCATCCATCGGCTTCTATCCAGTCGGGAG GAGATTGCTTCTTATTACCACTGTCTGAGGCCACCCCTAGAAGCTAAGGACGTCATTCTG ACAAGTGGCTGCAGCCAAGCTATTGACCTTTGTTTAGCTGTGTTGGCCAACCCAGGGCAG AACATCCTGGTCCAAGACCTGGTTTCTCTCTACAAGACTCTGGCTGAGTCTATGGGA ATTGAGGTCAAACCTACAATTTGTTGCCAGAGAAATCTTGGGAAATGACCTGAAACAA CTGGAATATCTAATTGATGAAAGACAGCTTGTCTCATTGTCAATAATCCATCAACCCC TGTGGGTCAGTGTTCAGCAAACGTCATCTCAGAAGATTCTGGCAGTGGCTGCACGGCAG TGTGTCCCCTCTAGCTGATGAGATCTATGGAGACATGGTGTTCGGATTGCAAAATAT GAACCACTGGCCACCCTCAGCACCGATGTCCCCTCTGTCTGTGGAGGGCTGGCCAAAG

ЛЕКЦІЇ

	CGCTGGCTGGTTCCTGGCTGGAGGTTGGGCTGGATCCTCATTATGACCGAAGAGACATT TTTGGCAATGAGATCCGAGATGGGCTGGTGAAGCTGAGTCAGCCGATTTGGGACCCTGT ACCATTGTCCAGGGAGCTCTGAAAAGCATCCTATGTCGCACCCCGGGAGAGTTTTACCAC AACACTCTGAGCTTCCCTCAAGTCCAATGCTGATCTCTGTTATGGGGCGTTGGCTGCCATC CCTGGACTCCGGCCAGTCCGCCCTTCTGGGGCTATGTACCTCATGGTTGGAATTGAGATG GAACATTTCCCGAATTTGAGAACGATGTGGAGTTCACGGAGCGGTTAGTTGGCTGAGCAG TCTGTCCACTGCCTCCAGCAACGTGCTTTGAGTACCCGAATTTCCAGTGGTGCATC ACAGTCCCGAGGTGATGATGCTGGAGGCTGCAGCCGATCCAGGAGTTCTGTGAGCAG CACTACCATTGTGCTGAAGGCAGCCAGGAGGAGTGTGATAAATAG
Энзим 2 порядковый номер в базе генного банка	X52520
Энзим 2 GeneCard ID	TAT
Энзим 2 GenAtlas ID	TAT
Энзим 2 HGNC ID	HGNC:11573
Энзим 2 хромосомная локализация	16
Энзим 2 локус	16q22.1
Энзим 2 SNPs	SNPJam Report
Enzyme 3 [top]	
Энзим 3 ID	5642
Энзим 3 имя	S-аденозилметионин синтаза изоформа тип-2
Энзим 3 синонимы	Метионин аденозилтрансфераза 2 АдоМет синтаза 2 Метионин аденозилтрансфераза II MAT-II
Энзим 3 имя гена	MAT2A
Энзим 3 протеиновая последовательность	> S-аденозилметионин синтаза изоформа тип -2 MNGQLNGFHEAFIEEGTFLFTSESVGEGHPDKICDQISDAVLD AHLQQDPDAKVACETVA KTGMILLAGEITSRAAVDYQKVVREAVKHIGYDDSSKGFYKTCNVLVALEQQSPDIAQG VHLDRNEEDIGAGDQGLMFGYATDETEECMPLTIVLAHKLNAKLAELRRNGTLPWLRPDS KTQVTVQYMQDRGAVLPIRVHTIVISVQHDEEVCLDEMRDALKEKVIKAVVPAKYLDEDT IYHLQPSGRFVIGGPQGDAGLTGRKIIVDTYGGWGAHGGGAFSGKDYTKVDRSAAAYAARW VAKSLVKGGLCRRVLVQVSYAIGVSHPLSISIFHYGTSQKSERELLEIVKKNFDRPGLVI VRDLDLKPIYQRTAAYGHFGRDSFPEVPPKLLKY
Энзим 3 число остатков	395
Энзим 3 молекулярная масса	43661
Энзим 3 Theoretical pI	6.45
Энзим 3 GO Классификация	Функция  связывание АТФ связывание adenyly nucleotide связывание каталитическая активность метионин аденозилтрансферазы активность связывание нуклеотида связывание пуриновых нуклеотидов трансферазы активность трансферазы активность, перенос алкильной или арильной (кроме метильной) групп  Процессы, в которых участвует S-аденозилметионин-синтаза  клеточный метаболизм метаболизм одно-углеродного компаунда физиологические процессы
Энзим 3 главная функция	Транспорт и метаболизм коэнзимов
Энзим 3 специфическая функция	Катализирует образование S-аденозилметионина из метионина и АТФ
Энзим 3 пути	Метаболизм метионина (map00271 ) Селеноаминокислотного метаболизма (map00450 )
Энзим 3 реакции	АТФ + L-метионин + H <sub>2</sub> O = фосфат + дифосфат + S-аденозил-L-метионин
Энзим 3 Pfam Domain Function	S-AdoMet_synt_C (PF02773 ) S-AdoMet_synt_M (PF02772 ) S-AdoMet_synt_N (PF00438 )
Энзим 3 сигналы	Нет
Энзим 3 трансмембранные регионы	Нет
Энзим 3 ценность	Неизвестна
Энзим 3 порядковый номер в базе данных Генного банка	36327
Энзим 3 порядковый номер в базе данных UniProtKB/Swiss-Prot	P31153
Энзим 3 входящее имя в базе данных UniProtKB/Swiss-Prot	METK2_HUMAN
Энзим 3 PDB ID	Неизвестна
Энзим 3 клеточная локализация	Неизвестна



## LECTURES

Энзим 3 нуклеотидная последовательность	>1188 bp ATGAACGGACAGCTCAACGGCTCCACGAGGCGTTCATCGAGGAGGGCACCATTCCCTTTTC ACCTCAGAGTCGGTCGGGGAAGGCCACCCAGATAAGATTTGTGACCAAATCAGTGATGCT GTCCTTGATGCCACCTTCAGCAGGATCCTGATGCCAAAGTAGCTTGTGAAACTGTTGCT AAAAGTGGAAATGATCCTTCTTCTGGGGAAATTACATCCAGAGCTGCTGTTGACTACCAG AAAGTGGTTCGTGAAGCTGTTAAACACATTGGATATGATGATTCTTCCAAAGGTTTTGAC TACAAGACTTGAACGTGCTGGTAGCCTTGAGCAACAGTCACCAGATATTGCTCAAGGT GTTGATCTTGACAGAAATGAAGAAGACATTGGTCTGGAGACAGGGCTTAATGTTGGC TATGCCACTGATGAAACTGAGGAGTGTATGCCTTTAACCATTTGCTTGGCACAACAGCTA AATGCCAAACTGGCAGAACTACGCCGTAATGGCACTTTGCCTTGGTTACGCCCTGATTCT AAAAGTCAAGTACTGTGCAATATGCAAGATCGAGGTGCTGTGCTTCCCATCAGAGTC CACCAATTGTTATATCTGTTCAAGCATGATGAAGAGGTTTGTCTTATGAAATGAGGGAT GCCCTAAAGGAGAAAGTCAACAAAGCAGTTGTGCCTGCCAAATACCTTATGAGGATACA ATCTACCACCTACAGCCAAAGTGGCAGATTTGTTATTGGTGGGCCTCAGGGTATGCTGGT TTGACTGGACGGAAAATCATTGTGGACATTTATGGCGGTTGGGGTGCCTATGGAGGAGGT GCTTTTTCAGGAAAGGATTATACCAAGTCCAGCGTTCAGCTGCTTATGCTGCTCGTTGG GTGGCAAATCCCTTGTAAAGGAGGTCTGTCCCGAGGGTCTTGTTCAGGTCTCTTAT GCTATTGGAGTTTCTCATCCATTCTATCTCCATTTCCATTATGGTACCTCTCAGAAG AGTGAGAGAGAGCTATTAGAGATTGTGAAGAAGAATTCGATCTCCGCCCTGGGGTCATT GTCAGGGATCTGGATCTGAAGAAGCCAATTTATCAGAGGACTGCAGCCTATGGCCACTTT GGTAGGGACAGTTCCTCATGGGAAGTGCCCAAAGGCTTAAATATTGA
Энзим 3 порядковый номер в базе генного банка	X68836
Энзим 3 GeneCard ID	MAT2A
Энзим 3 GenAtlas ID	MAT2A
Энзим 3 HGNC ID	HGNC:6904
Энзим 3 локализация в хромосоме	Неизвестна
Энзим 3 локус	Неизвестен
Энзим 3 SNPs	SNPJam Report
Энзим 3 Metabolite References	Неизвестен
Enzyme 4 [top]	
Энзим 4 ID	5645
Энзим 4 имя	Арсенит метилтрансфераза
Энзим 4 синонимы	S-аденозил-L- метионин: арсенит (III метилтрансфераза) Метиларсенит метилтрансфераза
Энзим 4 имя гена	AS3MT
Энзим 4 протеиновая последовательность	> Арсенит метилтрансфераза MAALRDAEIQKDVQTYYGQVLKRSADLQNGCVTTARPVPKHIREALQNVHEEVALRYYG CGLVIPEHLENCWILDLSGSGRDCYVLSQLVGEKGHVTDGDMTKGQVEVAEKYLDYHME KYGFQASNVTFHFGNIEKLAEGIKNESHDIIVSNCVINLVPDKQQLQEAAYRVLKHGGE LYFSDVYTSLELPEEIRTHKVLWGECLGGALYWKELAVLAQKIGFCPPRLVTANLITIQN KELERVIGDCRFVSATFRLFKHSKTGPTKRCQVIYNGGITGHEKELMFDANFTFKEGEIV EVDEETAAILKNSRFAQDFLIRPIGEKLPSTGGCSALELKDIIITDPFLAEEESDSMKSR VPDAAGCCGCTKKSC
Энзим 4 число остатков	375
Энзим 4 молекулярная масса	41747
Энзим 4 Theoretical pI	6.14
Энзим 4 GO классификация	Неизвестен
Энзим 4 главная функция	Биосинтез вторичных метаболитов, транспорт и катаболизм
Энзим 4 специфическая функция	Катализирует перенос метильной группы от AdoMet к тривалентным соединениям мышьяка, образуя метилированные и диметилированные соединения мышьяка. Метилирует арсенит в метиларсенит, Me-AsO(3)H(2), который преобразуется при участии метиларсенитредуктазы в метиларсенит, Me-As(OH)2. Метиларсенит также является субстратом и превращается в намного менее токсичное соединение диметиларсенит (какодилат), Me(2)As(O)-OH
Энзим 4 пути	Неизвестны
Энзим 4 реакции	(1) S-аденозил-L-метионин + арсенит = S-аденозил-L-гомоцистеин + метиларсенит (2) S-аденозил-L-метионин + метиларсенит = S-аденозил-L-гомоцистеин + диметиларсенит
Энзим 4 Pfam Domain Function	Метилтрансфераза 11 (PF08241)
Энзим 4 Сигналы	Нет
Энзим 4 Трансмембранные участки	Нет
Энзим 4 ценность	Неизвестна
Энзим 4 порядковый номер в базе данных генного банка	9963861
Энзим 4 порядковый номер в базе данных UniProtKB/Swiss-Prot	Q9HNBK9
Энзим 4 UniProtKB/Swiss-Prot входящее имя	AS3MT_HUMAN
Энзим 4 PDB ID	Неизвестна
Энзим 4 клеточная локализация	Неизвестна

ЛЕКЦІЇ

Энзим 4 нуклеотидная последовательность	>1017 bp ATGGCTGCACCTTCGTGACGCTGAGATACAGAAGGACGCTGCAGACCTACTACGGGCAGGTG CTGAAGAGATCGGCAGACCTCCAGACCAACGGCTGTGTACCACAGCCAGGCCGGTCCCC AAGCACATCCGGGAAGCCTTCAAATGTACACGAAGAAGTAGCCCTAAGATATTATGGC TGTGGTCTGGTGATCCCTGAGCATCTAGAAAAGCTGGATTTGGATCTGGGTAGTGGA AGTGGCAGAGATTGCTATGTACTTAGCCAGCTGGTTGGTGAAAAAGGACACGCTGACTGGA ATAGACATGACCAAAGGCCAGGTGGAAGTGGCTGAAAAGTATCTTGACTATCACATGGAA AAATATGGCTCCAGGCATCTAATGTGACTTTTTCCATGGCAACATTGAGAAGTTGGCA GAGGCTGGAATCAAGAATGAGAGCCATGATATTGTTGATCAAACCTGTATTAAACCTT GTGCCTGATAACAACAAGTCTTCAGGAGGCATATCGGGTGTGAAGCATGGTGGGGAG TTATATTCAGTGACGCTATACGAGCCTTGAACCTGCCAGAAGAAATCAGGACACACAAA GTTTTATGGGGTGAAGTGTCTGGGTGGTCTTTATACTGGAAGGAACCTGCTGTCTTGCT CAAAAAATTGGGTTCTGCCCTCCACGTTTGGTCACTGCCAATCTCATTACAATTCAAAAC AAGGAACGGAAGAGTTATCGGTGACTGTCTGTTTTGTTTCTGCAACATTTCCGCTCTTC AAACAACCTAAGACAGGACCAACCAAGAGATGCCAAGTTATTACAATGGAGGAATTACA GGACATGAAAAAGAACTAATGTTGATGCCAATTTACATTTAAGGAAGGTGAAATGTT GAAGTGGATGAAGAAACAGCAGCTATCTGAAGAATCAAGATTTGCTCAAGATTTTCTG ATCAGACCAATTGGAGAGAAGTTGCCAACATCTGGAGCTGTTCTGCTTTGGAGTTAA
Энзим 4 порядковый номер в базе данных геномного банка	AF226730
Энзим 4 GeneCard ID	AS3MT
Энзим 4 GenAtlas ID	AS3MT
Энзим 4 HGNC ID	HGNC:17452
Энзим 4 хромосомная локализация	Неизвестна
Энзим 4 локус	Неизвестен
Энзим 4 SNPs	SNPJam Report
Энзим 4 основные ссылки	Неизвестны
Энзим 4 Metabolite References	Неизвестны
Enzyme 5 [top]	
Энзим 5 ID	5652
Энзим 5 имя	Индолетиламин N-метилтрансфераза
Энзим 5 синонимы	Ароматическая алкиламин N-метилтрансфераза Индоламин N- метилтрансфераза ариламин N- метилтрансфераза Амин N- метилтрансфераза
Энзим 5 имя гена	INMT
Энзим 5 протеиновая последовательность	> Индолетиламин N-метилтрансфераза MKGGFTGGDEYQKHFLPRDYLATYYSFDGSPSPEAEMLKFNLECLHKTFGPGGLQGDTLI DIGSGPTIYQVLAACDSFQDITLSDFTDRNREELEKWLKKEPGAYDWTPAVKFACELEGN SGRWEKEEKLRAAVKRVLKCDVHLGNLPAVPLADCVLTLAMECACCSLSDAYRAAL CNLASLLKPGGHLVTTVTLRLPSYVVGKREFSCVALEKEEVEQAVLDAGFDIEQLLHSPQ SYSVTNAANNGVCCIVARKKPGP
Энзим 5 число остатков	263
Энзим 5 молекулярная масса	28815
Энзим 5 Theoretical pI Энзим 5 GO классификация	4.92
	<b>Функция</b> каталическая активность; метилтрансферазы активность; трансферазы активность; трансфе- разы активность, трансферазы одно-углеродная группа
Энзим 5 главная функция	Неизвестна
Энзим 5 специфическая функция	Катализирует N-метилирование триптамина и структурно родственных соединений
Энзим 5 пути	Метаболизм триптофана (map00380 )
Энзим 5 реакции	S-аденозил-L-метионин + амин = S-аденозил-L-гомоцистеин + метилированный амин
Энзим 5 Pfam Domain Function	NNMT_PNMT_TEMT (PF01234 )
Энзим 5 Сигналы	Нет
Энзим 5 трансмембранные участки	Нет
Энзим 5 ценность	Неизвестна
Энзим 5 порядковый номер протеина в базе геномного банка	6580815
Энзим 5 порядковый номер в базе данных UniProtKB/Swiss-Prot	O95050
Энзим 5 UniProtKB/Swiss-Prot входящее имя	INMT_HUMAN
Энзим 5 PDB ID	Неизвестно
Энзим 5 локализация в клетке	Неизвестна
Энзим 5 нуклеотидная последовательность	>792 bp ATGAAGGGTGGCTTCACTGGGGGTGATGAGTACCAGAAGCACTTCTGCCCGAGGACTAC TTGGCTACTTACTACAGCTTCGATGGCAGCCCTCACCCGAGGCCGAGATGCTGAAGTTT AACTTGGAAATGCTCCACAAGACCTTCGGCCCTGGAGGCCCTCAAGGGGACACGCTGATT GACATTTGGCTCAGGTCTACCATCTACCAAGTTCTTCTGCCTGTGATTCCTTCCAAGAC ATCACTCTCTCCGACTTTACCACCCGCAACCGGGAGGAGCTGGAAGAGTGGCTGAAGAAG GAGCCGGGGGCTATGACTGGACCCAGCGGTGAAATTCGCCTGTGAGCTGGAAGGAAC AGCGGCCGATGGGAGGAGAAGGAGGAGAAGCTGCGGGCAGCGGTGAAGCGGGTGCCTAAG TGCGATGTCACCTGGGCAACCCGCTGGCCCGGCTGTGTGCTCTCGCCGACTGTGTG CTCACCTGTGCCCATGGAGTGTGCCTGCTGTAGCCTTGATGCCTACCCGCTGCCCTG TGCAACCTTGCCTCACTGCTCAAGCCGGGTGGCCACCTGGTGACCACTGTACGCTTCGG CTCCCGTCTACGTGGTGGGAAGCGTGAATTTCCCTGCGTGGCCCTGGAGAAGAGGAG GTGGAGCAGGCTGCTGGATGCTGGCTTTGACATTGAACAGCTCTACACAGTCCCCAG AGTACTCTGCACCAATGCTGCCAACAATGGGGTGTGCATTGTGGCTCGCAAGAAG CCTGGGCCCTGA

## LECTURES

Энзим 5 порядковый номер гена в базе данных генного банка	AF128846
Энзим 5 GeneCard ID	INMT
Энзим 5 GenAtlas ID	INMT
Энзим 5 HGNC ID	HGNC:6069
Энзим 5 локализация в хромосоме	Неизвестна
Энзим 5 локус	Неизвестен
Энзим 5 SNPs	SNPJam Report
Энзим 5 Metabolite References	Неизвестен
Enzyme 6 [top]	
Энзим 6 ID	5655
Энзим 6 имя	S-аденозилметионин-синтаза изоформа тип-1
Энзим 6 синонимы	Метионин аденозилтрансферазы 1 АдоМет синтаза 1 Метионин-аденозилтрансферазы I/III MAT-I/III
Энзим 6 имя гена	MAT1A
Энзим 6 протеиновая последовательность	> S-аденозилметионин-синтаза изоформа тип -1 MNGPVDGLCDHSLSEGVFMFTSESVGEGHPDKICDQISDAVLD AHLKQDPNAKACETVC KTGMVLLCGEITSMAMVDYQRVVRDTIKHIGYDDSAKGFDFKTCNVLVALEQQSPDIAQC VHLDRNEEDVVGAGDQGLMFGYATDETEECMPLTIILAHKLNARMADLRRSGLLPWLRPDS KTQVTVQYMQDNGAVIPRIHTIVISVQHNEDEITLLEEMRRALKEQVIRAVVPAKYLDDEDT VYHLQPSGRFVIGGPQGDAGVTGRKIIVDTYGGWGAHGGGAFSGKDYTKVDRSAAYAAARW VAKSLVKAGLCRRVVLQVSYAIGVAEPLSISIFTYGTSGQKTERELLDVVHKNFDRPGLVI VRDLDLKPIYQKTACYGHFGRSEFPWEVPRKLVF
Энзим 6 число остатков	395
Энзим 6 молекулярная масса	43648
Энзим 6 Theoretical pI	6.24
Энзим 6 GO Классификация	Синтез АТФ синтез аденил-нуклеотидов каталитическая активность метионин аденозилтрансферазы активность синтез нуклеотидов синтез пуриновых нуклеотидов трансферазы активность трансферазы активность, перенос алкил- или арил-групп  Процесс клеточный метаболизм одно-углеродный компаунд метаболизм физиологические процессы
Энзим 6 главная функция	Транспорт и метаболизм коэнзимов
Энзим 6 специфическая функция	Катализирует образование S-аденозилметионина из метионина и АТФ
Энзим 6 пути	Метаболизм метионина (map00271 ) Селеноаминокислотный обмен (map00450 )
Энзим 6 реакции	АТФ + L-метионин + H <sub>2</sub> O = фосфат + дифосфат + S-аденозил-L-метионин
Энзим 6 Pfam Domain Function	S-AdoMet_synt_C (PF02773 ) S-AdoMet_synt_M (PF02772 ) S-AdoMet_synt_N (PF00438 )
Энзим 6 сигналы	Нет
Энзим 6 трансмембранные участки	Нет
Энзим 6 ценность	Неизвестна
Энзим 6 порядковый номер протеина в базе генного банка	220066
Энзим 6 в базе данных UniProtKB/Swiss-Prot	Q00266_
Энзим 6 UniProtKB/Swiss-Prot входящее имя	METK1_HUMAN
Энзим 6 PDB ID	1O9T
Энзим 6 PDB File	Show
Энзим 6 локализация в клетке	Неизвестна
Энзим 6 нуклеотидная последовательность	>1188 bp ATGAATGGACCGGTGGATGGCTTGTGTGACCACTCTCTAAGTGAAGGAGTCTTCATGTTC ACATCGGAGTCTGTGGGAGAGGGACACCCGGATAAGATCTGTGACCAGATCAGTGATGCA GTGCTGGATGCCCATCTCAAGCAAGACCCCAATGCCAAGGTGGCCTGTGAGACAGTGTGC AAGACCGGCATGGTGTGCTGTGTGGTGTGATCACCTCAATGGCCATGGTGGACTACCAG CGGGTGGTGAGGGACACCATCAAGCACATCGGCTACGATGACTCAGCCAAGGGCTTTGAC TTCAAGACTTGAACGTGCTGGTGGCTTTGGAGCAGCAATCCCAGATATTGCCAGTGC GTCCATCTGGACAGAAATGAGGAGGATGTGGGGCAGGAGATCAGGGTTTGTGTTCCGGC TATGCCACCGACGAGACAGAGGAGTGCATGCCCTCACCATCATCTTGTCCAGGTTCCAT AACGCCCGGATGGCAGACCTCAGGCGCTCCGGCCTCCTCCCCTGGCTGCGGCTGACTCT AAGACTCAGGTGACAGTTACGTACATGCAGGACAATGGCCAGTCCATCCCTGTGCCATC CACACATCGTATCTCTGTGCAGCAACGAAGACATCAGCTGGAGGAGATGCGCAGG GCCCTGAAGGAGCAAGTATCAGGGCCGTGGTGGCCGCAAGTACCTGGACGAAGACACC GTCTACCACCTGCAGCCAGTGGGGGTTTGTATCGGAGGTCCCGGGGATGCGGGT GTCACTGGCCGTAAGATTATTGTGGACACCTATGCGGCTGGGGGCTCATGGTGGTGGG GCCTTCTCTGGGAAGGACTACACCAAGGTGGACCGCTCAGCCGATATGCTGCCCGCTGG GTGGCCAAAGTCTCTGGTGAAGCAGGGCTCTGCCGGAGAGTGTCTGTCCAGGTTCCAT GCCATTGGTGTGGCCGAGCCGCTGTCCATTTCCATCTTACCTACGGAACCTCTCAGAAG ACAGAGCGAGAGCTGTGGATGTGGTGCATAAGAACTTCCGACCTCCGGCCGGGCGTCAAT GTCAGGGACTTGGATTTGAAGAAGCCCATCTACCAGAAGACAGCATCTACGGCCATTTC GGAAGAAGCGAGTCCCATGGAGGTTCCAGGAAGCTTGTATTTAG

## ЛЕКЦІЇ

Энзим 6 порядковый номер гена в базе данных генного банка	D49357
Энзим 6 GeneCard ID	MAT1A
Энзим 6 GenAtlas ID	MAT1A
Энзим 6 HGNC ID	HGNC:6903
Энзим 6 локализация в хромосоме	Неизвестна
Энзим 6 локус	Неизвестен
Энзим 6 SNPs	SNPJam Report
Энзим 6 Metabolite References	Неизвестна
Enzyme 7 [top]	
Энзим 7 ID	5831
Энзим 7 имя	Бетаин-гомоцистеин S-метилтрансфераза 1
Энзим 7 синонимы	Неизвестны
Энзим 7 имя гена	BHMT
Энзим 7 протеиновая последовательность	> Бетаин-гомоцистеин S-метилтрансфераза 1 MPPVGGKKAKKGLERLNAGEIVIGDGGFVFALEKRGYVKGAPWTPPEAAVEHPEAVRQLH REFLRAGSNVMQTFIFYASEDKLENRGNVYLEKISGQEVNEAACDIARQVADEGDALVAG GVSQTPSYLCKSETEVKKVFLQQLVFMKKNVDFLIAEYFEHVEEAWWAVETLIASGKP VAATMCIQPEGLDHGVPPGECARLVKAGASIIQVNVCHFDPTISLKTVKLMKEGLEAARL KAHLMSQPLAYHTPDCNKQGFIDLPEFPFGLPRVATRWDIQKYAREAYNLGVRYIGGCC GFEPYHIRAIEELAPERGFPPASEKHGWSGSLDMHTKPPWRARARKEYWENLRIASG RPNYPSMSKPDGWWGVTKGTAELMQKEATTEQQLKELFEKQKFKSQ
Энзим 7 число остатков	406
Энзим 7 молекулярная масса	44999
Энзим 7 Theoretical pI	7.04
Энзим 7 GO классификация	Функция  S-метилтрансферазы активность каталитическая активность гомоцистеин S-метилтрансферазы активность метилтрансферазы активность трансферазы активность трансферазы активность, трансферрин одноуглеродная группа
Энзим 7 главная функция	Транспорт и метаболизм аминокислот
Энзим 7 специфическая функция	Вовлечен в регуляцию метаболизма гомоцистеина. Превращает бетаин и гомоцистеин в диметилглицин и метионин, соответственно. Эта реакция также необходима для необратимого окисления холина.
Энзим 7 пути	Глицин, серин и треонин - метаболизм (map00260 ) Метаболизм метионина (map00271 )
Энзим 7 реакции	trimethylammonioacetate + L-гомоцистеин = диметилглицин + L-метионин
Энзим 7 Pfam Domain Function	S-methyl_trans (PF02574 )
Энзим 7 сигналы	Нет
Энзим 7 трансмембранные участки	Нет
Энзим 7 ценность	Неизвестна
Энзим 7 порядковый номер протеина в базе генного банка	1522683
Энзим 7 UniProtKB/Swiss-Prot порядковый номер в базе	Q93088
Энзим 7 UniProtKB/Swiss-Prot входящее имя	BHMT1_HUMAN_
Энзим 7 PDB ID	1LT8_
Энзим 7 PDB File	Show
Энзим 7 локализация в клетке	Неизвестна
Энзим 7 нуклеотидная последовательность	>1221 bp ATGCCACCCGTTGGGGGCAAAAAGGCCAAGAAGGGCATCCTAGAACGTTAAATGCTGGA GAGATTGTGATTGGAGATGGAGGGTTTGTCTTTGCACTGGAGAAGAGGGGCTACGTAAAG GCAGGACCCCTGGACTCCTGAAGCTGCTGTGGAGCACCCAGAAGCAGTTCCGCCAGCTTAT CGAGAGTTCCCTCAGAGCTGGCTCAAACGTCATGCAGACCTTACCTTCTATGCGAGTGAA GACAAGCTGGAGAACAAGGGGCAACTATGTCTTAGAGAAGATATCTGGCCAGGAAGTCAAT GAAGCTGCTTGGCAGATCGCCGACAAGTGGCTGATGAAGGAGATGCTTTGGTAGCAGGA GGAGTGAGTCAGACACSTTCATACCTTAGCTGCAAGAGTGAACCTGAAGTCAAAAAAGTA TTTCTGCAACAGTTAGAGGTCTTTATGAAGAAGAAGCTGGACTTCTTGATTGCAGAGTAT TTTGAACACGTTGAAGAAGCTGTGTGGGCGAGTTGAAACCTTGATAGCATCCCGTAAACCT GTGGCAGCAACCATGTGCATTGGCCAGAAGGAGATTTGCATGGCGTGCCCCCGGCGAG TGTGCAGTGGCCCTGGTGAAGCAGGAGCATCCATCATTGGTGTGAACCTGCCACTTTGAC CCCACCATAGTTAAAAACAGTGAAGCTCATGAAGGAGGGCTTGGAGGCTGCCCAACTG AAAGCTCACCTGATGAGCCAGCCCTTGGCTTACCACACTCCTGACTGCAACAAGCAGGGA TTCATCGATCTCCSAGAATTCCCATTTGGACTGGAACCCAGAGTTGCCACAGATGGGAT ATTCAAAAATACGCCAGAGAGGGCTACAACCTGGGGTCAAGTACATTGGCGGGTGTGT GGATTTGAGCCSTACCACATCAGGGCAATTGCAGAGGAGCTGGCCCAAGAAAGGGGCTTT TTGCCACCAGCTTCAAGAAAACATGGCAGCTGGGGAAGTGGTTTGGCAACACACACAA CCCTGGGTTAGAGCAAGGGCCAGGAAGGAATACTGGGAGAATCTTCGGATACCTCAGGC CGGCCATACAACCTTCAATGTCAAAGCCAGATGGCTGGGGAGTGACCAAAGGAACAGCC GAGCTGATGCAGCAGAAAGAAGCCACAACCTGAGCAGCAGCTGAAAAGAGCTCTTTGAAAA CAAAAATTCAAATCACAGTAG
Энзим 7 порядковый номер гена в базе данных генного банка	U50929
Энзим 7 GeneCard ID	BHMT

## LECTURES

Энзим 7 GenAtlas ID	BHMT
Энзим 7 HGNC ID	HGNC:1047
Энзим 7 локализация в хромосоме	5
Энзим 7 локус	5q13.1-q15
Энзим 7 SNPs	SNPJam Report_
Энзим 7 Metabolite References	Неизвестна
Enzyme 8 [top]	
Энзим 8 ID	5895
Enzyme 8 имя	Метионил-tRNA синтаза, цитоплазматическая
Энзим 8 синонимы	Метионин-tRNA лигаза MetRS
Энзим 8 имя гена	MARS
Энзим 8 протеиновая последовательность	> Метионил-tRNA синтаза, цитоплазматическая MRLFVSDGVPGCLPVLAAAGRARGRAEVLIVTVPEDCVVFLTRPKVPVVLQDLSGNYLF STSAICRYFFLLSGWEQDDLQWLEWEATELQPALSAALYLVVQGGKGDVLSVRRRA LTHIDHLSLRQNCPLAGETESLADIVLWGALYPLLQDPAYLPEELSALHSWFQTLSTQE PCQRAAETVLKQQGVLALRPYLKQKQPSPAEGRAVTVNEPEEEELATLSEEEIAMAVTAW EKGLLESLPLRPQQNPVLPVAGERNVLITSALPYVNNVPHLGNIGCVLSADVFARYSRL ROWNTLYLGGTDEYGTATEKALEEGLTPQEICDKYHIIHADIYRWFNIFDIFGRITTP QQTKITQDIFQQLKRGFVLQDTEVQLRCEHCARFLADRFVEGVPCFCGYEEARGDQCCK CGKLINAVELKKPQCKVCRSCPVVQSSQHLFLDLPKLEKRLLEEWLGRITLPGSDWTPNAQF ITRSWLRDGLKPRCITRDLKWGTPVPLEGFEDKVFYVWFDAITGYLSITANYTDQWERWW KNPEQVDLYQFMAKDNVPHSLVFPSCALGAEDNYTLVSHLIEYLNLYEDGKFKSKSRGV GVFGDMAQDTGIPADIWRFYLLYIRPEGQDSAFSWTDLKNNSELLNNGFNINRAGMF VSKFFGGYVPEMVLTPDDQRLLAHVLELQHYHQLLEKVRIRDALRSILTSRHGNQYIQ VNEPWKRIKGS EADRQRAGTVTGLAVNIAALLSVMQLQPYMPTVSATIQAQLQLPPAPCSI LLTNFLCTLPAGHQIGTVSPLFQKLENDQIESLRQRFGGGQAKTSPKPAVVETVTTAKPQ QIQALMDEVTKQGNVRELKQKADKNEVAEVAKLLDLKKQLAVAEGKPPPEAPKGGKKK
Энзим 8 число остатков	900
Энзим 8 молекулярная масса	101117
Энзим 8 Theoretical pI	6.05
Энзим 8 GO классификация	Функция  Синтез АТФ РНК лигазная активность Синтез аденил нуклеотидов каталитическая активность лигазная активность метионин-tРНК лигазная активность синтез нуклеотидов синтез пуриновых нуклеотидов tРНК лигазная активность  РНК метаболизм клеточный метаболизм метионил-tРНК аминоациляция физиологические процессы tРНК аминоациляция tРНК аминоациляция для трансляции протеина tРНК метаболизм
Энзим 8 главная функция	Трансляция,рибосомальная структура и биогенез
Энзим 8 специальная функция	АТФ + L-метионин + tРНК (Met) = АМФ + дифосфат + L-метионил-tРНК (Met)
Энзим 8 пути	Аминоацил-tРНК биосинтез (map00970 ) Метаболизм метионина (map00271 ) Метаболизм селеноаминокислоты (map00450)
Энзим 8 реакции	АТФ + L-метионин + tРНК(Met) = АМФ + дифосфат + L-метионил-tРНК (Met)
Энзим 8 Pfam Domain Function	GST_C (PF00043 ) tRNA-synt_1g (PF09334 ) WHEP-TRS (PF00458 )
Энзим 8 сигналы	Нет
Энзим 8 трансмембранные участки	Нет
Энзим 8 ценность	Неизвестна
Энзим 8 порядковый номер протеина в базе генного банка	1702932
Энзим 8 UniProtKB/Swiss-Prot порядковый номер в базе	P56192
Энзим 8 UniProtKB/Swiss-Prot входящее имя	SYMC_HUMAN
Энзим 8 PDB ID	Неизвестна
Энзим 8 локализация в клетке	Неизвестна

ЛЕКЦІЇ

Энзим 8 нуклеотидная последовательность	>2703 bp ATGAGACTGTTCTGAGTGATGGCGTCCCAGGTTGCTTGCCTGGTGGCCGCCGCGGGG AGAGCCCGGGGAGAGCAGAGGTGCTGATCAGCACTGTAGGCCCGGAAGATTGTGGT CCGTTCCCTGACCCGGCCCTAAGGTCCTGCTTGCAGGTGGATAGCGGCAACTACCTCTC TCCACTAGTGAATCTGCCGATATTTTTTTTGTATCTGGCTGGGAGCAAGATGACCTC ACTAACCAGTGGCTGGAATGGGAAGCGACAGAGCTGCAGCCAGCTTTGTCTGCTCCCTG TACTATTTAGTGGTCAAGGCAAGAAGGGGGAAGATGTTCTGGTTCAGTCCGGAGAGCC CTGACTCACATTGACCACAGCTTGAAGTCTCAGAACTGTCCTTCCCTGGCTGGGGAGACA GAATCTCTAGCCGACATTGTTTTGTGGGGAGCCCAATACCCATTACTGCAAGATCCCGCC TACCTCCCTGAGGAGCTGAGTGCCTGCACAGCTGGTCCAGACACTGAGTACCCAGGAA CCATGTCAGCGAGCTGCAGAGACTGTACTGAAACAGCAAGTGTCTGGCTCCTCCGCT TACCTCAAAAGCAGCCCAAGCCAGCCCGCTGAGGGAAGGGCTGCACCAATGAGCCT GAGGAGGAGGAGCTGGCTACCCTATCTGAGGAGGAGATTGCTATGGCTGTTACTGCTGG GAGAAGGGCCTAGAAAGTTTGCCTCCGCTGCAGGCCCCAGCAGAAATCCAGTGTTCCTGTG CTGGAGAAAGGAATGTCTCATCACCAGTGCCTCCCTTACGTCAACAATGTCCCCAC CTTGGGAACATCATTGGTTGTGTCTCAGTCCGATGTCTTGGCAGTACTCAGCCTC CGCCAGTGAACACCCTATCTGTGTGGACAGATGAGTATGGTACAGCAACAGAGACC AAGGCTCTGAGGAGGGACTAACCCTCCAGGAGATCTGCGCAAGTACCCATCATCCAT GCTGACATCTACCGCTGTTTAACTTTCTGTTGATATTTTGGTGCACACCACCTCCA CAGCAGACCAAAATCACCCAGGACATTTCCAGCAGTTGCTGAAACCGAGGTTTTGTGCTG CAAGATACTGTGGAGCAACTGCGATGTGAGCACTGTCTCGCTTCCCTGGCTGACCGCTC GTGGAGGGCGTGTCTCCCTTCTGTGGCTATGAGGAGGCTCGGGGTGACCAATGTGACAAG TGTGGCAAGCTCATCAATGCTGTGAGCTTAAGAAGCCTCAGTGTAAAGTCTGCCGATCA TGCCCTGTGGTGCAGTGCAGCCAGCACCTGTTCTGGACCTGCCTAAGCTGGAGAAGCGA CTGGAGGAGTGGTTGGGGAGGACATTGCCTGGCAGTGAAGTGGACAGCAACAATGTCCTG ATCACCCGTTCTTGGCTTCCGGATGGCCTCAAGCCACGCTGCACCAACCCGAGCCCTAAA TGGGAACCCCTGTACCCTTAGAAGGTTTTGAAGACAAGGTTATCTATGCTGGTTGAT GCCACTATTGGCTATCTGTCCATCACAGCCAACACAGACAGTGGGAGAGATGGTGG AAGAACCAGAGCAAGTGGACCTGTATCAGTTTCATGGCCAAAGACAATGTTCTTTCCAT AGCTTAGTCTTTCTTGCCTCAGCCCTAGGAGCTGAGGATAACTATACCTTGGTCAAGCC CTCATTGCTACAGAGTACCTGAACATGAGGATGGGAAATCTCTAAGAGCCGCGGTTGTG GGAGTGTGGGGACATGGCCAGGACACGGGATCCCTGCTGACATCTGCGCTTCTAT CTGCTGTACATTCCGCTGAGGGCCAGGACAGTCTTCTCCTGGACGGACCTGCTGCTG AAGAATAATCTGAGCTGCTTAACAACCTGGGCAACTTCATCAACAGAGCTGGGATGTT GTGCTAAGTCTTTGGGGGCTATGTCCCTGAGATGGTCTCACCCCTGATGATCAGCGC CTGCTGGGCGATGTACCCCTGGAGCTCCAGCACTATCACCAGTACTTGAAGGTTCCGG ATCCGGATGCTTGGCAGTATCCTCACCATATCTGACATGGCAACAATATATTAG GTGAATGAGCCCTGGAAGCGGATTAAGGCAAGTGGCTGACAGGCAACGGGCGAGGAACA GTGACTGGCTTGGCAGTGAATATAGCTGCCTTGTCTCTGTCTATGCTCAGCCTTACATG CCCAGGTTAGTGCCCAATCCAGGCCAGCTGCAGCTCCACCCCTCCAGCCTGCAGTATC CTGTGACAACTCTCTGTGACCTTACCAGCAGGACACAGATTGGCAGTCAAGTCCC TTGTTCCAAAATGGAAAATGACCAGATTGAAAGTTTAAAGGCAAGGCTTTGGAGGGGGC CAGGCAAAAACGTCGCCGAAGCCAGCAGTTGTAGAGACTGTACAACAGCAAGCCACAG CAGATAAAGCCGCTGATGGATGAAGTGACAAAACAAGGAACATTGTCGAGAAGTGA GCACAAAAGGCAGACAAGAACGAGGTTGCTGCGGAGGTGGCGAAACTCTTGGATCTAAAG AAACAGTTGGCTGTAGCTGAGGGGAAACCCCTGAAGCCCTTAAAGGCAAGAAGAAAAAG TAA
Энзим 8 порядковый номер гена в базе данных генного банка	X94754
Энзим 8 GeneCard ID	MARS
Энзим 8 GenAtlas ID	MARS
Энзим 8 HGNC ID	HGNC:6898
Энзим 8 локализация в хромосоме	Неизвестна
Энзим 8 локус	Неизвестен
Энзим 8 SNPs	SNP Jam Report
Энзим 8 Metabolite References	Неизвестно
Enzyme 9 [top]	
Энзим 9 ID	9553
Энзим 9 имя	Метионин аденозилтрансфераза 2 субъединица бета
Энзим 9 синонимы	Метионин аденозилтрансфераза II beta MAT II beta Метионин аденозилтрансфераза 2 субъединица бета DTDP-4-кето-6-деокси-D-глюкозо 4- редуктаза
Энзим 9 имя гена	MAT2B
Энзим 9 протеиновая последовательность	> Метионин аденозилтрансфераза 2 субъединица бета MVGREKELSIHFVPGSCRLVEEVEVNIPIRRVLTGATGLLGRAVHKEFQNNWHAVCGCF RRARPKFEQVNLDDSNVHHIHFDPHVIVHCAAERRPDVVENQPDAAASQLNVDASGNL AKEAAAVGAFLIYSSDYVFDGNTNPPYREEDIPAPLNLYGKTKLDGEKAVLENNLGA RIPILYGEVEKLEESAVTVMFDKVFQSNKSNMMDHWQQRFPHTVHKDVATVCRQLAEKRM DPSIKGTFHWSGNEQMTKYEMACAIADAFNLPSSHLRPTDPSVLGAQRPRNAQLDCSKL ETLIGQRTPPFRIGIKESLWFLIDKRWQTVFH
Энзим 9 число остатков	334
Энзим 9 молекулярная масса	37552
Энзим 9 Theoretical pI	Неизвестно
Энзим 9 GO классификация	Функция  каталитическая активность dTDP-4-дегидрорамноз редуктазы активность оксиредуктазы активность оксиредуктазы активность, действующая на CH-OH группе донора оксиредуктазы активность, действующая на CH-OH группе донора, NAD или NADP акцепторах  carbohydrate biosynthesis extracellular polysaccharide biosynthesis macromolecule biosynthesis macromolecule metabolism metabolism physiological process polysaccharide biosynthesis Component

## LECTURES

Энзим 9 главная функция	Биогенез клеточной мембраны
Энзим 9 специальная функция	Некаталитическая регуляторная субъединица S-аденозилметионил синтазы 2 (MAT2A), фермента, катализирующего образование S- аденозилметионил из метионина и АТФ. Регулирует активность S- аденозилметионил синтазы 2 путем изменения его кинетических свойств, делая энзим более чувствительным к S- аденозилметионил ингибции
Энзим 9 пути	Неизвестны
Энзим 9 реакции	АТФ + H <sub>2</sub> O + L-Метионин --> S-Аденозил-L-метионин + Фосфат + Дифосфат
Энзим 9 Pfam Domain Function	RmlD_sub_bind (PF04321 )
Энзим 9 сигналы	Нет
Энзим 9 трансмембранные участки	Нет
Энзим 9 ценность	Неизвестна
Энзим 9 порядковый номер протеина в базе генного банка	6815285_
Энзим 9 UniProtKB/Swiss-Prot порядковый номер в базе	Q9NZL9
Энзим 9 UniProtKB/Swiss-Prot входящее имя	MAT2B_HUMAN
Энзим 9 PDB ID	Неизвестна
Энзим 9 локализация в клетке	Неизвестна
Энзим 9 нуклеотидная последовательность	Неизвестна
Энзим 9 порядковый номер гена в базе данных генного банка	AF182814
Энзим 9 GeneCard ID	Неизвестна
Энзим 9 GenAtlas ID	MAT2B
Энзим 9 HGNC ID	HGNC:6905
Энзим 9 локализация в хромосоме	Неизвестна
Энзим 9 локус	Неизвестен
Энзим 9 SNPs	SNPJam Report
Энзим 9 Metabolite References	Неизвестна

Многие исследователи наиболее полно осветили процесс преобразования серосодержащих аминокислот в организме человека. К серосодержащим аминокислотам относятся метионин, гомоцистеин, цистатионин, цистин, таурин. Метаболизм серосодержащих аминокислот включает в себя нарушение транссульфатирования, реметилирования и трансаминирования.

В метаболизме метионина большую роль играет фолатный цикл. Известно, что химические вещества в организме преобразуются в циклах. Цикл, в свою очередь, состоит из многих «шагов», которые осуществляются с помощью многих ферментов. Участие в таких метаболических шагах - ферментов, приводит к появлению качественно новых продуктов обмена. В фолатном цикле продуктом обмена являются метильные группы — CH<sub>3</sub>. Преобразование метильных групп в моноглутаматы осуществляется путем гидролиза с помощью фермента птероилполиглутаматгидролазы.

Моноглутамат в кишечнике всасывается и восстанавливается до тетрагидрофолата (ТНФ) — биологически активного соединения. После метилирования фолатов они поступают в кровь в виде 5-метилтетрагидрофолата (5-СН<sub>3</sub>-ТНФ), источником которого является и пища, и кишечно-печеночный цикл: птерил-моноглутамат всасывается из кишечника, поступает в печень, здесь метилируется до 5-метилтетрагидрофолата, который затем выделяется с желчью в кишечник, всасывается в нем и поступает в кровь. 5-метилтетрагидрофолат является донором метильных групп и основным источником тетрагидрофолата. Тетрагидрофолат выступает в

качестве акцептора большого числа моноуглеродных фрагментов, превращаясь в разные виды фолатов (5,10-метилентетрагидрофолат—5,10-СН<sub>2</sub>—ТНФ; 5-10-метилентетрагидрофолат - 5,10-СН — ТНФ; 10-формилтетрагидрофолат - 10-СНО — ТНФ).

Фолаты являются специфическими коферментами в ряде внутриклеточных реакций (при синтезе пиримидинового основания тимина).

Образование метионина из гомоцистеина, его реметилирование, происходит при участии 5,10-метилентетрагидрофолата и 5-метилентетрагидрофолата. Катализатором реметилирования гомоцистеина в метионин является цитоплазматический фермент метионин-синтаза (MTR), работа которого осуществляется при участии метилкобаламина, производного витамина В<sub>12</sub> (рис.).

Метилкобаламин выполняет роль промежуточного переносчика метильной группы при реметилировании гомоцистеина в метионин, которое обеспечивает метионин-синтаза. В процессе этого преобразования происходит окисление кобаламина и фермент MTR переходит в неактивное состояние.

Но функция фермента восстанавливается в процессе метилирования при участии энзима метионин-синтазы-редуктазы (MTRR). Так как кобаламин служит акцептором метильной группы 5-МТНФ, дефицит витамина В<sub>12</sub> приводит к «ловушке для фолата». Неспособность регенерировать метионин приводит к истощению его запаса и выбросу в кровь гомоцистеина.

Донором метильной группы является активированная форма метионина — S-аденозилметионин. Она используется и для метилирования ДНК, РНК, белков, фосфолипидов.

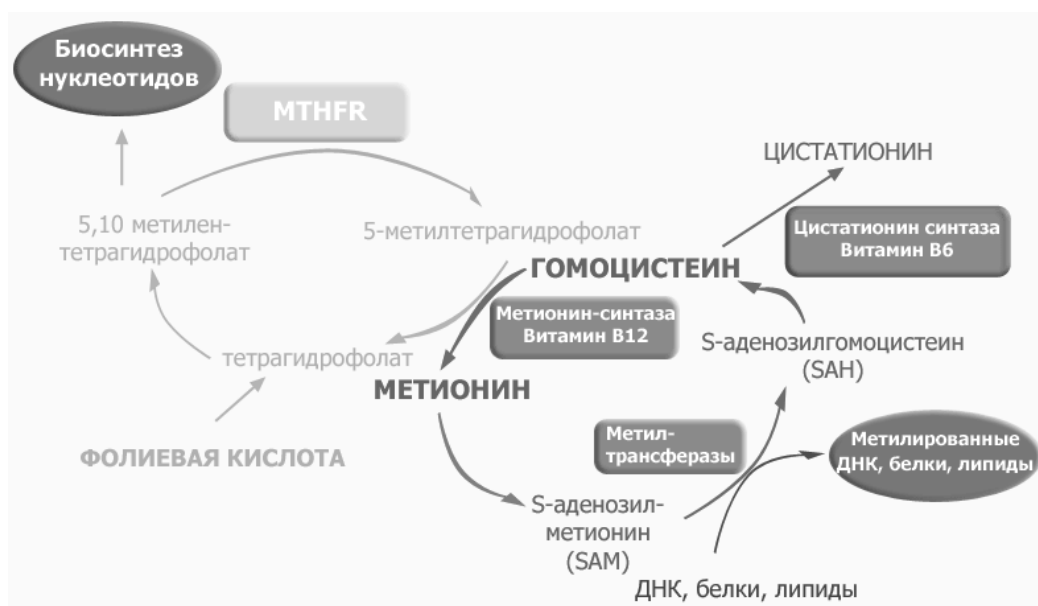


Рис. Фолатный цикл и цикл метионина

Ключевую роль в синтезе метионина из гомоцистеина играет фермент 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), который восстанавливает 5,10-метилентетрагидрофолат до 5-метилтетрагидрофолата, несущего на себе метильную группу для реметилирования метионина из гомоцистеина (рис.1).

Кроме этого пути реметилирования метионина из гомоцистеина существуют два альтернативных. Второй путь осуществляется в печени – реметилирование происходит при участии бетаина–донора метильной группы и фермента гомоцистеинметилтрансферазы. Третий путь – превращение в цистеин через цистатионин при участии CBS, кофактором которой является витамин В<sub>6</sub>.

В 2007 году Kelly T., Williams and Kevin L. Shalinske опубликовали новые представления о регуляции метаболизма метильных групп и гомоцистеина. Авторы указывают на тесную взаимосвязь метаболизма фолатов метильных групп и гомоцистеина, разрыв которой приводит к развитию многочисленных клинически значимых нарушений. Авторы считают, что поддержание в норме гомеостаза метильных групп и гомоцистеина зависит от баланса между S-аденозилметионином (SAM)-зависимым трансметилением, которое утилизирует метильные группы и продуцирует гомоцистеин; обратным реметилением гомоцистеина в метионин при помощи фолат-зависимых и независимых механизмов; и катаболизмом гомоцистеина путем транссульфатирования. В настоящее время метаболисты всего мира пришли к заключению, что метаболизм фолатов, метильных групп и гомоцистеина можно считать важными метаболическими путями, которые необходимы для оптимального состояния здоровья. Различные пищевые, гормональные и генетические факторы мо-

гут оказывать влияние на связь этих метаболических путей. Результатом такого влияния является развитие патологических состояний, которые относятся к распространенным заболеваниям человека – сердечно-сосудистым, онкологическим, нейродегенеративным, психиатрическим и врожденным порокам развития.

Авторы обосновали механизм взаимосвязи между фолатами, метильными группами и гомоцистеином: SAM является универсальным донором метильных групп для метилтрансфераз. SAM - это кофермент, принимающий участие в реакциях переноса метильных групп. S-аденозилметионин образуется из АТФ и метионина с помощью фермента метионин аденозилтрансферазы. В клетке участвует в таких метаболических путях, как трансметиление, транссульфирование и аминпропилирование. И хотя эти анаболические реакции идут во многих тканях организма, большая часть S-аденозилметионина образуется в печени. Метильная группа (CH<sub>3</sub>), которая присоединена к атому серы в молекуле метионина в составе S-аденозилметионина является химически активной. Поэтому метильная группа может быть перенесена на молекулу субстрата в трансметиляционной реакции. Более сорока метаболических реакций требуют переноса метильной группы от S-аденозилметионина на такие субстраты, как нуклеиновые кислоты, белки и липиды.

Гомоцистеин может реметилироваться в метионин. Происходит это с участием как фолат-зависимых, так и фолат-независимых механизмов. Для того чтобы произошло фолат-зависимое реметилирование B<sub>12</sub>-зависимый фермент метионин-синтаза (MS) должен утилизировать метильную группу из 5-метилтетрагидрофолата.



Фолат-независимое реметилирование гомоцистеина осуществляется с помощью бетаин-гомоцистеин S-метилтрансферазы (BHMT), которая катализирует этот процесс, используя бетаин. Бетаин — донор метильных групп, который образуется при окислении холина. Существует альтернативный путь: гомоцистеин катаболизируется через транссульфотирование в цистеин. Энзимом, обеспечивающим этот процесс, является цистатионин-β-синтаза. Цистеин может в дальнейшем превратиться в другие важные биологические соединения (глутатион). SAM-зависимое трансметилирование происходит во всех тканях. Трансметилирование и транссульфатирование с участием BHMT является тканеспецифическим, т.к. осуществляется преимущественно в печени и почках.

SAM-зависимое трансметилирование осуществляется с помощью множественных метилтрансфераз: гуанидиноацетат-метилтрансфераза (GAMT), фосфатидилэтаноламин N-метилтрансфераза (PEMT), глицин N-метилтрансфераза (GNMT). GAMT и PEMT являются наибольшими потребителями метильных групп, которые они получают из SAM. GAMT очень важна при продукции креатинина, PEMT—при образовании фосфатидилхолина (PC).

PEMT катализирует серии реакций, в которых три метильные группы, полученные из SAM, переходят к фосфатидилэтаноламину, таким образом, продуцируя фосфатидилхолин и три молекулы гомоцистеина. Фосфатидилхолин важен для синтеза мембран, желчи, липопротеинов и для передачи сигналов в клетках. Фосфатидилхолин продуцируется через SAM-зависимый PEMT путь, остальная часть — через CDP-холин путь. Последние данные по изучению PEMT позволили установить, что он является регулятором гомеостаза гомоцистеина и играет значительную роль в его продукции. Эти данные получены при изучении влияния регуляции печеночной PEMT на гомоцистеин плазмы в эксперименте. Установлено увеличение концентрации гомоцистеина в плазме, несмотря на повышенную активность бетаина (BHMT).

Глицин N-метилтрансфераза является регулятором поставки и утилизации метильных групп. GNMT ингибируется 5-метилтетрагидрофолатом. Эта регу-

ляторная система обеспечивает сбережение метильных групп для биологически важных SAM-зависимых реакций трансметилирования и распределяет метильные группы, когда их поставка оказывается чрезмерной. GNMT тканеспецифична, ее экспрессия осуществляется в печени, почках, поджелудочной железе и в кишечнике. Есть предположение, что гормональные факторы регулируют экспрессию или функцию энзима. GNMT была отнесена Вагнером С. и др. (1985) к энзимам, которые регулируют потенциал трансметилирования. Zhu X, Zeisel SH (2005) установили, что GNMT играет значительную роль в регуляции баланса метильных групп, ее активность и экспрессия повышена в мозге PEMT, что объясняется высоким уровнем потребления метильных групп PEMT. Chen Y-MA et al. (1998) нашли, что экспрессия GNMT снижается в процессе развития гепатокарциномы, она может считаться биомаркером канцерогенеза. Эту гипотезу поддержал Lee C-M et al. (2006), подчеркнув, что сверхэкспрессия GNMT была ассоциирована с подавлением онкогенов.

BHMT. Фолат-независимое реметилирование гомоцистеина при участии бетаина влияет на метаболизм метильных групп и гомоцистеина. BHMT использует метильную группу, жертвующую бетаином для реметилирования гомоцистеина в метионин, который может затем быть восстановлен в SAM. BHMT играет регуляторную роль в гомеостазе гомоцистеина.

Усиление функции BHMT содействуют увеличению реметилирования гомоцистеина, приводя к понижению уровней гомоцистеина в плазме. Экспериментально доказано, что BHMT является ключевым модулятором плазменных уровней гомоцистеина CBS и γ-цистатионаза. Транссульфатирование приводит к необратимому катаболизму гомоцистеина.

Исходя из полученных данных метаболизм фолатов, метильных групп и гомоцистеина включает широкий ряд функций, в том числе синтез и метаболизм многочисленных биологических соединений, эпигенетическое регулирование экспрессии гена.

Поэтому трудно переоценить значение незаменимой аминокислоты метионина в здоровье и болезнях человека.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wishart D.S.; Tzur D, Knox C, Eisner R, Guo AC, Young N, Cheng D, Jewell K, Arndt D, Sawhney S, Fung C, Nikolai L, Lewis M, Coutouly MA, Forsythe I, Tang P, Shrivastava S, Jeroncic K, Stothard P, Amegbey G, Block D, Hau DD, Wagner J, Miniaci J, Clements M, Gebremedhin M, Guo N, Zhang Y, Duggan GE, Macinnis GD, Weljie AM, Dowlatabadi R, Bamforth F, Clive D, Greiner R, Li L, Marrie T, Sykes BD, Vogel HJ, Querengesser L (2007 Jan). "HMDB: the Human Metabolome Database.". *Nucleic Acids Research* 35 (Database issue): D521–6. doi:10.1093/nar/gkl923.
2. Rettenmeier R, Natt E, Zentgraf H, Scherer G: Isolation and characterization of the human tyrosine aminotransferase gene. *Nucleic Acids Res.* 1990 Jul 11;18(13):3853-61.
3. Zelenin SM, Mertvetsov NP: [Nucleotide sequence of the human tyrosine aminotransferase gene] *Bioorg Khim.* 1994 Feb;20(2):196-204.
4. Seralini GE, Luu-The V, Labrie F: Cloning and expression of human tyrosine aminotransferase cDNA. *Biochim Biophys Acta.* 1995 Jan 2;1260(1):97-101.
5. Horikawa S, Tsukada K: Molecular cloning and developmental expression of a human kidney S-adenosylmethionine synthetase. *FEBS Lett.* 1992 Nov 2;312(1):37-41.
6. LeGros HL Jr, Halim AB, Geller AM, Kotb M: Cloning, expression, and functional characterization of the beta regulatory subunit of human methionine adenosyltransferase (MAT II). *J Biol Chem.* 2000 Jan 28;275(4):2359-66.
7. Thompson MA, Moon E, Kim UJ, Xu J, Siciliano MJ, Weinshilboum RM: Human indolethylamine N-methyltransferase: cDNA cloning and expression, gene cloning, and chromosomal localization. *Genomics.* 1999 Nov 1;61(3):285-97. [PubMed].
8. Hillier LW, Fulton RS, Fulton LA, Graves TA, Pepin KH, Wagner-McPherson C, Layman D, Maas J, Jaeger S, Walker R, Wylie K, Wilson RK et al.: The DNA sequence of human chromosome 7. *Nature.* 2003 Jul 10;424(6945):157-64. [PubMed].
9. Garrow TA: Purification, kinetic properties, and cDNA cloning of mammalian betaine-homocysteine methyltransferase. *J Biol Chem.* 1996 Sep 13;271(37):22831-8.
10. Park EI, Garrow TA: Interaction between dietary methionine and methyl donor intake on rat liver betaine-homocysteine methyltransferase gene expression and organization of the human gene. *J Biol Chem.* 1999 Mar 19;274(12):7816-24.
11. Sunden SL, Renduchintala MS, Park EI, Miklasz SD, Garrow TA: Betaine-homocysteine methyltransferase expression in porcine and human tissues and chromosomal localization of the human gene. *Arch Biochem Biophys.* 1997 Sep 1;345(1):171-4.
12. Millian NS, Garrow TA: Human betaine-homocysteine methyltransferase is a zinc metalloenzyme. *Arch Biochem Biophys.* 1998 Aug 1;356(1):93-8.
13. Weisberg IS, Park E, Ballman KV, Berger P, Nunn M, Suh DS, Breksa AP 3rd, Garrow TA, Rozen R: Investigations of a common genetic variant in betaine-homocysteine methyltransferase (BHMT) in coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2003 Apr;167(2):205-14.
14. LeGros HL Jr, Halim AB, Geller AM, Kotb M: Cloning, expression, and functional characterization of the beta regulatory subunit of human methionine adenosyltransferase (MAT II). *J Biol Chem.* 2000 Jan 28;275(4):2359-66.
15. Wiemann S., Weil B., Wellenreuther R., Gassenhuber J., Glassl S., Ansoerge W., Bocher M., Blocker H., Bauersachs S., Blum H., Lauber J., Dusterhoft A., Beyer A., Kohrer K., Strack N., Mewes HW., Ottenwalder B., Obermaier B., Tampe J., Heubner D., Wambutt R., Korn B., Klein M., Poustka A.: Toward a catalog of human genes and proteins: sequencing and analysis of 500 novel complete protein coding human cDNAs. *Genome Res.* 2001 Mar;11(3):422-35.
16. Clark HF, Gurney AL., Abaya E., Baker K., Baldwin D., Brush J., Chen J., Chow B., Chui C., Crowley C., Currell B., Deuel B., Dowd P., Eaton D., Foster J., Grimaldi C., Gu Q., Hass PE., Heldens S., Huang A., Kim HS., Klimowski L., Jin Y., Johnson S., Lee J., Lewis L., Liao D., Mark M., Robbie E., Sanchez C., Schoenfeld J., Seshagiri S., Simmons L., Singh J., Smith V., Stinson J., Vagts A., Vandlen R., Watanabe C., Wieand D., Woods K., Xie MH., Yansura D, Yi S., Yu G., Yuan J., Zhang M., Zhang Z., Goddard A., Wood WI., Godowski P., Gray A.: The secreted protein discovery initiative (SPDI), a large-scale effort to identify novel human secreted and transmembrane proteins: a bioinformatics assessment. *Genome Res.* 2003 Oct;13(10):2265-70. Epub 2003 Sep 15.
17. Alvarez L., Corrales F, Martin-Duce A, Mato JM: Characterization of a full-length cDNA encoding human liver S-adenosylmethionine synthetase: tissue-specific gene expression and mRNA levels in hepatopathies. *Biochem J.* 1993 Jul 15;293 ( Pt 2):481-6.
18. Horikawa S., Tsukada K: Molecular cloning and nucleotide sequence of cDNA encoding the human liver S-adenosylmethionine synthetase. *Biochem Int.* 1991 Sep;25(1):81-90.
19. Ubagai T., Lei KJ, Huang S, Mudd SH, Levy HL, Chou JY: Molecular mechanisms of an inborn error of methionine pathway. Methionine adenosyltransferase deficiency. *J Clin Invest.* 1995 Oct;96(4):1943-7.
20. Chamberlin ME., Ubagai T., Mudd SH., Wilson WG., Leonard JV., Chou JY: Demyelination of the brain is associated with methionine adenosyltransferase I/III deficiency. *J Clin Invest.* 1996 Aug 15;98(4):1021-7.
21. Chamberlin ME, Ubagai T, Mudd SH, Levy HL, Chou JY: Dominant inheritance of isolated hypermethioninemia is associated with a mutation in the human methionine adenosyltransferase 1A gene. *Am J Hum Genet.* 1997 Mar;60(3):540-6.

22. Chamberlin ME., Ubagai T, Mudd SH, Thomas J, Pao VY, Nguyen TK, Levy HL, Greene C, Freehauf C., Chou JY.: Methionine adenosyltransferase I/III deficiency: novel mutations and clinical variations. Am J Hum Genet. 2000 Feb; 66(2):347-55.

23. Lage H., Dietel M.: Cloning of a human cDNA encoding a protein with high homology to yeast methionyl-tRNA synthetase. Gene. 1996 Oct 31;178(1-2):187-9.

**ГРЕЧАНІНА О.Я.**

#### **МЕТІОНІН — НЕЗАМІННА АМІНОКИСЛОТА**

*Резюме.* Лекція побудована на основі світових знань *HMDB: the Human Metabolome Database* та власного багаторічного досвіду, в ній відображена роль метіоніну — незамінної амінокислоти в прямому та переносно-му сенсі. Знайомство з її структурою та участю в багаточисельних метаболічних процесах в організмі, а також сучасна інтерпретація отриманих знань викладена в лекції для лікарів-біохіміків, молекулярних генетиків, клініцистів. Лекція є фактичним матеріалом, який спрямований на пробудження інтересу до проблеми функціонування геному для лікарів усіх спеціальностей. Це перша лекція із серії «Порушення обміну сірковмісних амінокислот».

**Ключові слова:** метіонін, ензими, амінокислоти, геном.

**GRECHANINA E.Y.**

#### **METHIONINE. AN ESSENTIAL AMINO ACID**

*Summary.* The lecture is based on world knowledge of *HMDB: the Human Metabolome Database* and own many years experience, there is a determining role of methionine — an essential amino acid in direct or in the figurative meaning. Acquaintance with its structure and participation in multiple metabolic processes in the body, a modern interpretation of obtained knowledge have been presented in the lecture for doctors-biochemists, molecular geneticists, clinicists. The lecture is a real material, which is directed on development of interest to the problem of genome functioning for doctors of all specialties. It is the first of lecture series “Disorder of metabolism sulphur amino acids.”

**Key words:** methionine, enzymes, amino acids, genome.

Чернушин С. Ю., Лівшиць Л. А.

Інститут молекулярної біології і генетики НАНУ, Київ, Україна

## РОЗРОБКА МЕТОДИЧНИХ ПІДХОДІВ ТА ПЕРШИЙ ДОСВІД ДНК ДІАГНОСТИКИ АДРЕНОГЕНІТАЛЬНОГО СИНДРОМУ В УКРАЇНІ

**Резюме.** Мета нашої роботи розробити методику аналізу мутацій гена *CYP21A2* в родинах хворих на АГС придатну для пре- і постнатальної діагностики різних типів захворювання та встановлення гетерозиготного носійства в родинах високого ризику.

Нами проведено дизайн і синтез специфічних праймерів і оптимізовані умови ПЛР для аналізу протяжної делеції гена *CYP21A2* та мутацій *P30L*, *I2G*, *I172N*, *E6cluster*, *R356W* методом алель специфічної ПЛР, а також мутації *V281L*, *Q318X* методом аналізу поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів.

З використанням розробленої методики проведено аналіз мутацій 5-ом хворим на адреногенітальний синдром та їх батькам. Діагноз АГС було підтверджено 4-м хворим. У одного хворого виявлено делецію гена *CYP21A2* в гетерозиготному стані в компаунді з неідентифікованою мутацією. Пренатальна діагностика була проведена на матеріалі ДНК з некультивованих клітин амніотичної рідини жінки у якої дитина є гомозиготою за делецією послідовності гена *CYP21A2*. В результаті проведеного аналізу у плода виявлено гетерозиготне носійство делеції гена *CYP21A2*. За допомогою розробленої методики було проведено аналіз протяжної делеції гена *CYP21A2* та мутацій *I2G*, *I172N*, *E6cluster*, *R356W*, *Q318X*, які призводять до вірільної та сільвтрачаючої форм АГС. Та мутації *P30L* та *V281L* які призводять до неklasичної форми АГС.

У подальшому планується розширювати спектр досліджуваних мутацій гена *CYP21A2*, що призводять до різних форм захворювання АГС.

**Ключові слова:** ДНК діагностика, Адреногенітальний синдром, генні мутації.

### ВСТУП

Адреногенітальний синдром – група спадкових захворювань, при яких порушується синтез кортизолу наднирковими залозами. Недостатність 21-гідроксилази є причиною 90 % випадків вродженої гіперплазії надниркових залоз [4].

Дефіцит 21-гідроксилази порушує синтез кортизолу та в багатьох випадках альдостерону. В свою чергу недостатність кортизолу призводить до збільшення секреції кортикотропін-релізінг фактору гіпоталамусом та адренокортикотропного гормону гіпофізом, в результаті чого розвивається гіперплазія кори надниркових залоз та надлишкова секреція андрогенів.

Виділяють класичну форму захворювання, з вираженою недостатністю 21-гідроксилази, яка проявляється внутрішньоутробною вірилізацією, і неklasичну форму, з помірно вираженим ферментативним дефектом, яка виявляється в постнатальний період [10].

Класична форма поділяється на просту вірільну форму і сільвтрачаючу форму, при якій окрім порушення синтезу кортизолу відбувається ще й порушення синтезу альдостерону [4].

Неklasична форма АГС (НАГС) характеризується передчасним статевим дозріванням, гірсутизмом, акне та порушенням репродуктивної функції. НАГС більш розповсюджена за класичну форму, її частота сягає 1:1000 [2, 8].

Ген *CYP21A2* знаходиться в хромосомній ділянці 6p21.3 безпосередній близькості від генів HLA класу III та псевдогена *CYP21A1P*, який не експресується внаслідок наявності цілої серії мутацій. Важливо зазначити, що псевдоген *CYP21A1P* гомологічний до кодуєчої послідовності гена *CYP21A2* на 98 та на 96 % до некодуєчої [7].

Згідно існуючої класифікації мутації гена *CYP21A2* розділені на чотири групи, виходячи з встановленої *in vitro* залишкової активності ферменту 21-гідроксилази [6].

До групи мутацій нуль відносять такі, що призводять до повної відсутності фермента (делеція гена *CYP21A2*, 707\_714delGAGACTAC, E6cluster (I236N;V237E;M239K), F306+1nt, Q318X, R356W). До групи А відносять мутацію I2G, при якій є залишкова активність фермента. До групи В відносять мутацію I172N, при якій активність фермента не більша за 10 % від активності нормального фермента. До групи С відносять мутації P30L, V281L, P453S, при яких активність фермента становить 10-75 % від норми. Було показано, що саме мутації групи С призводять до розвитку НАГС [3, 5].

На сьогоднішній день ідентифіковано 181 мутацію гена *CYP21A2* [9]. Передбачається, що частота носійства мутантного алеля гена *CYP21A2* складає 1 на 50 осіб [6].

**Мета** нашої роботи — розробити методику аналізу мутацій гена *CYP21A2* в родинах хворих на АГС придатну для пре- і постнатальної діагностики різних типів захворювання та встановлення гетерозиготного носійства в родинах високого ризику.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Препарати геномної ДНК виділяли з лейкоцитів периферійної крові та очищали з використанням стандартної методики фенольно-хлороформної екстракції [1]. Згідно з основними нормами біоетики при використанні людини в якості об'єкту дослідження, нами була отримана інформована згода на проведення даного дослідження від усіх досліджуваних індивідів.

Нами проведено дизайн і синтез специфічних праймерів і оптимізовані умови полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для аналізу протяжної делеції гена *CYP21A2* та мутацій P30L, I2G, I172N, E6cluster, R356W методом алель-специфічної ПЛР, а також мутації V281L, Q318X методом аналізу поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів.

ПЛР проводили в автоматичному режимі на ампліфікаторі 2720 Thermal Cycler (Applied Biosystems) з використанням Long PCR Enzyme Mix (Fermentas).

Реакційна суміш об'ємом 15 мкл складалася з: 1X Long PCR Buffer, 4 мМ MgCl<sub>2</sub>, по 300 мкМ кожного трифосфату, BSA — 2 мкг/мл, однієї одиниці активності Long PCR Enzyme Mix (Fermentas), бетаїн — 1 М.

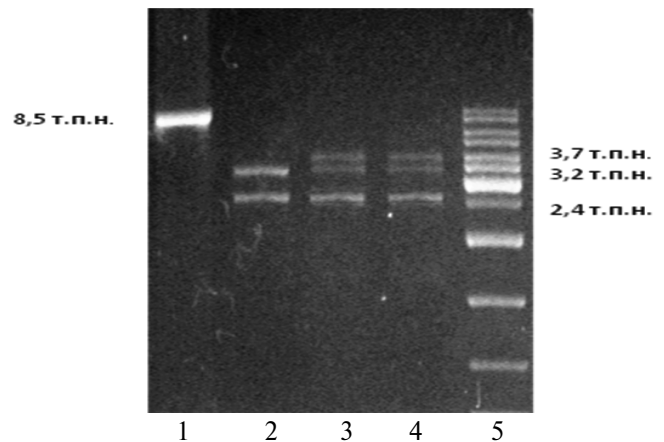
### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для проведення аналізу мутацій досліджуваного гена розроблена схема диференціальної ампліфікації гена *CYP21A2* і псевдоген *CYP21A1P*. Для цього проводилася ампліфікація в *in vitro* за допомогою ПЛР фрагменту довжиною 8,5 т. п. н, до складу якого входить 5'-кінець гена *TNXB* і ген *CYP21A2*. Праймер, гомологічний послідовності 32-го екзона гена *TNXB*, відпалюється за межами дуплікації *TNXB-TNXA*, що дозволяє специфічно аналізувати мутації гена *CYP21A2*.

Важливо зазначити, що для зразків ДНК в яких не виявлена делеція гена *CYP21A2*, отриманий фрагмент 8,5 т. п. н. можливо використовувати як матрицю для подальшого аналізу інших мутацій. Гетерозиготне носійство делеції гена *CYP21A2* виключає можливість використання фрагмента 8,5 т. п. н., як матриці, оскільки в такому випадку від буде містити послідовність псевдогена *CYP21A1P* з гомологічної хромосоми. В такому випадку матрицю для аналізу мутацій в гені *CYP21A2* можна отримати використовуючи праймери, які описані раніше [8]. Дані праймери фланкують ділянку довжиною 969 п. н. та 2048 п. н. відповідно. Висока специфічність наведених вище фрагментів забезпечується наявністю 8-ми нуклеотидної делеції в 3 екзоні псевдогена *CYP21A1P* оскільки саме там відпалюються праймери 969R та 2048F.

Методика апробована на контрольних зразках з відомими мутаціями гена *CYP21A2*, люб'язно наданими професором Барановим В. С. (Інститут акушерства і гінекології ім. Д. О. Отта РАМН) та професором Поляковим О. В. (Медико-генетичний науковий центр РАМН).

З використанням розробленої методики проведено аналіз мутацій 5-ом хворим на адреногенітальний синдром та їх батькам. У 3-х хворих виявлено делецію гена *CYP21A2* в гомозиготному стані. У одного хворого виявлено компаунд мутацій I2G (655A/C>G) та R356W, при цьому концентрація 17-ОН прогестерону в крові хворого становила 490 нг/мл, що свідчить на користь тяжкого перебігу захворювання. У іншого хворого виявлено делецію гена *CYP21A2* в гетерозиготному стані в компаунді з не ідентифікованою мутацією. Пренатальна діагностика була проведена на матеріалі ДНК з некультивованих клітин амніотичної рідини жінки у якої дитина є гомозиготою за делецією послідовності гена *CYP21A2*. В результаті проведеного аналізу у плода виявлено гетерозиготне носійство делеції гена *CYP21A2* (рис.). Було рекомендовано доношувати вагітність.



**Рис.** Електрофореграма гідролізованих продуктів ПЛР ділянки гена *CYP21A2* що утворились після гідролізу специфічною ендонуклеазою рестрикції *TaqI* в 1,2 % агарозному гелі

- 1 — негідролізований фрагмент 8,5 кб;
- 2 — пробанд з гомозиготною делецією гена *CYP21A2*;
- 3 — плід носій делеції гена *CYP21A2*;
- 4 - мати носій делеції гена *CYP21A2*;
- 5 — маркер молекулярної ваги (100-10000 п. н.).

### ВИСНОВКИ

За допомогою розробленої методики було проведено аналіз протяжної делеції гена *CYP21A2* та мутацій I2G, I172N, E6cluster, R356W, Q318X, які призводять до вірільної та сільвтрачаючої форм АГС. Та мутації P30L та V281L які призводять до некласичної форми АГС.

У подальшому планується розширювати спектр досліджуваних мутацій гена *CYP21A2*, що призводять до різних форм захворювання АГС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Маниатис Т. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Е. Е. Фрич, Ж. Сэмбрук [пер. сангл. А. А. Баева, К. Г. Скрябина]. — М. : Мир, 1985. — 420 с.
2. Genotyping of CYP21, linked chromosome 6p markers, and a sex-specific gene in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia / J. Fitness, N. Dixit, D. Webster [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — № 84. — P. 960-966.
3. <http://www.cypalleles.ki.se/cyp21.htm>
4. Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany / N. Krone, A. Braun, A. A. Roscher J. [et al.] // Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — № 85. — P. 1059-1065.
5. Levine L. S. Congenital adrenal hyperplasia / L. S. Levine // *Pediatr. Rev.* — 2000. — № 21. — P. 159-170.
6. Siermans CYP21 Gene Mutation Analysis in 198 Patients with 21-Hydroxylase Deficiency in The Netherlands: Six Novel Mutations and a Specific Cluster of Four Mutations / M. M. Nike, L. Stikkelbroeck, H. Lies [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* — 2003. — Vol. 88. — P. 83852-3859.
7. New MI 1985 High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency / P. W. Speiser, B. Dupont, P. Rubinstein [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — № 37. — P. 650-667.
8. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency / P. W. Speiser, J. Dupont, D. Zhu [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1992. — № 90. — P. 584-595.
9. Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation / A. Wedell, A. Thilen, E. M. Ritzen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — № 78. — P. 1145-1152.
10. White P. C. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency / P. C. White, P. W. Speiser // *Endocr. Rev.* — 2000. — № 21. P. 245–291.

Чернушин С. Ю., Лившиц Л. А.

### РАЗРАБОТКА МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ И ПЕРВЫЙ ОПЫТ ДНК-ДИАГНОСТИКИ АДРЕНОГЕНИТАЛЬНОГО СИНДРОМА В УКРАИНЕ

**Резюме.** Цель нашей работы разработать методику анализа мутаций гена *CYP21A2* в семьях больных АГС которая позволит проводить пре- и постнатальную диагностику различных типов заболевания и установления гетерозиготного носительства в семьях высокого риска.

Нами проведено дизайн и синтез специфических праймеров и оптимизированы условия ПЦР для анализа протяженной делеции гена *CYP21A2* и мутаций *P30L*, *I2G*, *I172N*, *E6cluster*, *R356W* методом аллель-специфической ПЦР, а также мутации *V281L*, *Q318X* методом анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов.

С использованием разработанной методики проведен анализ мутаций у пяти больных адреногенитальным синдромом и их родителей. Диагноз АГС был подтвержден 4-м больным. У одного больного выявлена делеция гена *CYP21A2* в гетерозиготном состоянии в компаунде с неидентифицированной мутацией. Пренатальная диагностика была проведена на материале ДНК из некультивируемых клеток амниотической жидкости женщины ребенок которой является гомозиготой по делеции последовательности гена *CYP21A2*. В результате проведенного анализа у плода выявлено гетерозиготное носительство делеции гена *CYP21A2*. С помощью разработанной методики был проведен анализ протяженной делеции гена *CYP21A2* и мутаций *I2G*, *I172N*, *E6cluster*, *R356W*, *Q318X*, которые приводят к вирильной и сольтеряющей формам АГС. И мутаций *P30L* и *V281L* которые приводят к неклассической формы АГС. В дальнейшем планируется расширять спектр исследуемых мутаций гена *CYP21A2*, приводящих к различным формам заболевания АГС.

**Ключевые слова:** ДНК диагностика, Адреногенитальный синдром, генные мутации.

CHERNUSHYN S. YU. , LIVSHITS L. A.

### DEVELOPMENT OF THE METHODOLOGY AND THE FIRST EXPERIENCE OF DNA DIAGNOSTICS ADRENOGENITAL SYNDROME IN UKRAINE

**Summary:** Our aim was to develop a method of analysis *CYP21A2* gene mutations in families with CAH, which can be suitable for pre- and postnatal diagnosis of various types of CAH.

We have performed the design of primers and we have optimized the conditions PCR conditions for the analysis extended deletions and gene *CYP21A2* mutations *P30L*, *I2G*, *I172N*, *E6cluster*, *R356W* by allele-specific PCR and mutation *V281L*, *Q318X* by analyzing restriction fragment length polymorphism.

Using the developed technique we have analyzed mutations of *CYP21A2* gene of 5 patients with CAH and their parents. To 3 of them was confirmed diagnosis of CAH. One patient is carrier of *CYP21A2* deletion in the heterozygous state in compound with unidentified mutation. Prenatal diagnosis was performed for women whose child is a homozygote for the deletion of the *CYP21A2* gene. The analysis revealed a fetus heterozygous carrier of the gene deletions *CYP21A2*. With a help of the developed method were analyzed extended deletions of the gene *CYP21A2* mutations and *I2G*, *I172N*, *E6cluster*, *R356W*, *Q318X*, leading to virilizing and salt wasting forms of CAH. And mutations *P30L* and *V281L* that lead to non-classical forms of CAH.

**Key words:** DNA diagnostics, adrenogenital syndrome, gene mutations.

Грищенко Н. В.<sup>1</sup>, Котенко О. В.<sup>2</sup>, Лівшиць Л. А.<sup>1</sup>

Інститут молекулярної біології і генетики НАНУ, Київ, Україна<sup>1</sup>

Київський національний університет ім. Т. Шевченка, ННЦ «Інститут біології», Київ, Україна<sup>2</sup>

## ДИФЕРЕНЦІЙНА ДНК-ДІАГНОСТИКА СИНДРОМІВ ПРАДЕРА-ВІЛЛІ ТА АНГЕЛЬМАНА

**Резюме.** Синдром Прадера-Віллі (СПВ) та Ангельмана (СА) — це генетичні захворювання, що пов'язані зі зниженням або припиненням експресії генів ділянки 15q11-q13. Метою дослідження була розробка та апробація простої та ефективної методики аналізу генетичних та епігенетичних змін геному при досліджуваних патологіях. Методика ДНК-діагностики даних патологій заснована на диференційній ампліфікації за допомогою метил-специфічної ПЛР фрагментів батькового та материнського алелів двох генів із локуса 15q11-q13, які є неметильованими лише на батьковому гомолозі. ДНК-матриця для ПЛР попередньо оброблена бісульфітом натрію. Із застосуванням розробленої методики проведено аналіз генів *SNRPN* та *PW71* у пацієнтів із попереднім діагнозом синдром Прадера-Віллі. У 5 із 15 обстежених пацієнтів виявлено відсутність неметильованого батькового гомолога, при наявності метильованого материнського, на хромосомній ділянці 15q11-q13, що підтвердило наявність у них СПВ. За результатами роботи можна зробити висновок, що методика може використовуватись для ранньої диференційної ДНК-діагностики пацієнтів з клінічним діагнозом СПВ або СА, а також для скринінгу в групі хворих із розумовою відсталістю неясної етіології.

**Ключові слова:** синдром Прадера-Віллі, синдром Ангельмана, метил-специфічна ПЛР.

### ВСТУП

Синдром Прадера-Віллі (СПВ) та Синдром Ангельмана (СА) — це фенотипово гетерогенні патології, що супроводжуються розумовою відсталістю. Гени-кандидати патогенезу цих захворювань локалізовані в одній хромосомній ділянці: 15q11-q13. Дана хромосомна ділянка містить великий кластер генів, що піддаються імпринтингу, а також гени, що однаково експресуються у батьковому та материнському гомологах 15-ої хромосоми. В нормі гени *ZNF127*, *PW71*, *SNRPN* експресуються з батькового гомолога 15-ї хромосоми і є метильованими на материнському гомолозі, ген *UBE3A* — транскрибується лише з 15-ї хромосоми, що успадкована від матері (рис. 1).

Синдром Прадера-Віллі — це важке нейродегенеративне захворювання, яке виникає через порушення експресії успадкованих від батька імпринтованих генів 15-ї хромосоми і характеризується низкою розумових та фізичних відхилень, включаючи ожиріння, що може становити загрозу для життя [3, 8]. СПВ вважається одним із найбільш поширених генетичних захворювань у всіх расах і етнічних групах [5]. Частота СПВ у світі приблизно однакова і складає 1 на 10 000-15 000 індивідів [7, 8]. Синдром Ангельмана (СА) асоційований з порушенням експресії генів у хромосомній ділянці 15q11-q13, успадкованих від матері (материнський гомолог). Захворювання характеризується важкою затримкою психічного розвитку, гіпермоторною поведінкою, епілепсією, порушеннями сну, хаотичними рухами, приступами сміху у об-

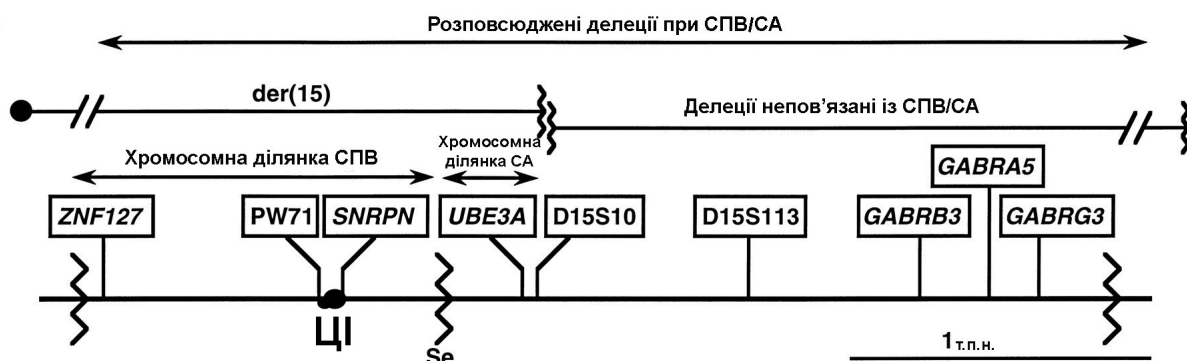


Рис. 1. Схематичне зображення хромосомної ділянки 15q11-q13: ЦІ — центри імпринтингу генів батькової та материнської гомологічних хромосом



стежуваних. Поширеність захворювання коливається в межах 1 на 10 000-20 000 новонароджених [2, 9].

Приблизно у 70 % пацієнтів з СПВ, хвороба виликана не успадкованою, а набутою *de novo* делецією в ділянці 15q11-q13 гомологічної хромосоми, батькового походження. У інших 25 % пацієнтів визначають материнську уніпарентну дисомію (обидві гомологічні хромосоми 15 пари – материнські, а батьківського гомолога немає). Ще у 3 % хворих виявляють порушення імпринтингу через мікроделеції або мутації центру імпринтингу, що розташований на хромосомній ділянці 15q11-q13, рідше зустрічалися випадки транслокацій або реорганізацій 15 хромосоми [5, 7, 9].

У 80 % випадків СА розвивається в результаті делеції 4 млн. п. н. ділянки 15q11-q13 материнського гомолога, в 10 % – внаслідок уніпарентної дисомії цього локусу в батьковому гомолозі, в решті випадків – точковими мутаціями в генах материнського алелю даної хромосомної ділянки, які експресуються тільки з цього гомолога 15 хромосоми [2].

Геномні перебудови в центрі імпринтингу ділянки 15q призводять до помилки імпринтингу генів цього локусу, внаслідок чого в родині виникають повторні випадки СПВ або СА. Ризик народження хворої дитини в таких родинах може досягати 50 % [6].

Рутинним методом діагностики даних патологій в Україні є цитогенетичний аналіз локусу 15q11-q13. Проте, цей метод дозволяє виявляти лише великі делеції в досліджуваній ділянці. Тому генетичні та епігенетичні зміни геному пацієнтів такі, як уніпарентна дисомія батькового чи материнського гомологів, а також порушення імпринтингу (змінений патерн метилування генів даної ділянки) не виявляються за допомогою даного методу дослідження.

**Метою** нашого дослідження була розробка та апробація простої та ефективної методики аналізу генетичних та епігенетичних змін геному при досліджуваних патологіях з метою покращення диференційної ДНК-діагностики СПВ та СА в нашій країні.

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Об'єктом досліджень була ДНК, виділена з лімфоцитів периферійної крові пацієнтів із клінічним діагнозом СПВ або СА із різних регіонів України. Згідно з основними нормами біоетики при використанні людини в якості об'єкту дослідження, нами була отримана інформована згода на проведення даного дослідження від усіх досліджуваних індивідів.

ДНК виділяли за допомогою стандартного методу – шляхом гідролізу лізатів клітин протеїназою К з наступною фенольною екстракцією [1].

Генетичні та епігенетичні зміни генів *SNRPN* та *PW-71* у критичній ділянці СПВ/СА визначали з використанням метил-специфічної ПЛР з ДНК-матриці, що попередньо була оброблена бісульфітом натрію, аналогічно описаній раніше методиці [10].

Для бісульфідної обробки ДНК-зразків використовувався EZ DNA Methylation-GOLD™ Kit (Zymo Research, США). Обробка проводилася згідно з протоколом, що постачався компанією виробником.

ПЛР проводили у реакційній суміші, загальний об'єм якої становив 30 мкл, що містила 30 нг ДНК, модифікованої бісульфітом; 10x (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> Таq Буфер; 200 мкМ dNTP; 0,2 мМ MgCl<sub>2</sub>; 0,4 мкМ праймерів та 1 одиницю активності Таq-ДНК-полімерази.

Для визначення статусу метилування CpG-острівців або наявності та походження делецій генів *SNRPN* та *PW71* використовували праймери, структура яких визначалася згідно сайтів диференційного метилування досліджуваного локусу. Нуклеотидна послідовність праймерів підібрана з урахуванням того, що CpG-острівці обох досліджуваних генів в нормі є метильованими на материнському гомолозі і неметильованими на батьківському.

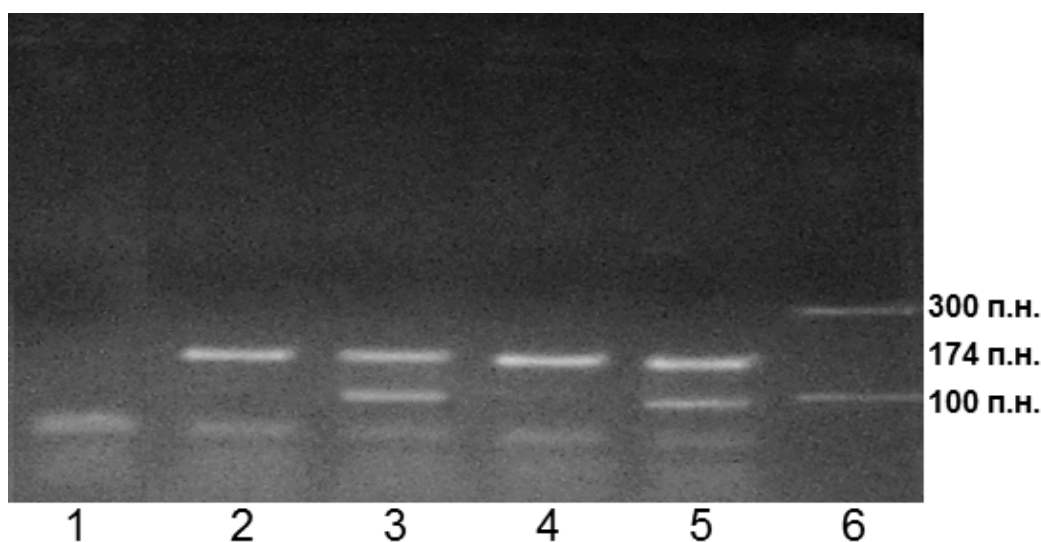
Умови ПЛР для ампліфікації ділянки гена *SNRPN* були наступними: 30 циклів – за температурою 94, 62, 72 °C по 30 сек, 31-ий цикл – 72 °C протягом 10 хв. Для визначення статусу метилування ДНК (або делеції) у гені *PW71* ПЛР проводили за наступними режимами: 30 циклів – за температурою 94, 55, 72 °C по 30 сек., 31 цикл – 72 °C протягом 10 хв.

Візуалізацію продуктів ампліфікації обох досліджуваних генів проводили у 1,9 % агарозному гелі, що був забарвлений етидієм бромідом, на УФ-трансільюмінаторі.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для виконання поставленої мети нами було модифіковано та апробовано методику аналізу CpG-острівців в промоторних ділянках генів *SNRPN* та *PW-71*. Цей аналіз проводився в групі хворих із попереднім клінічним діагнозом синдром Прадера-Віллі, а також для деяких пацієнтів із порушеннями інтелекту та надмірною вагою. Для цього здійснювали бісульфідну обробку геномної ДНК (денатурація ДНК, бісульфідна конверсія неметильованого цитозину на урацил та відновлення структури). ДНК-матрицю, що зазнала бісульфідної конвертації використовували в реакції ПЛР із специфічними праймерами, що фланкували досліджувані ділянки генів *SNRPN* та *PW-71*. Для кожного локусу було проведено дизайн та синтезовано праймери таким чином, щоб вони були гомологічними неконвертованому бісульфідом Na алелю, що походить від батька та материнському конвертованому алелю. Електрофореграма продуктів ампліфікації гена *SNRPN* представлена на рис. 2.

Присутність двох фрагментів у гелі розмірами 174 і 100 п. н. свідчить про наявність двох нормальних гомологів 15-ї хромосоми: метильованого, успадкованого від матері (174 п. н.) і неметильованого – від батька (100 п. н.). В такому випадку пробанд з вірогідністю майже 100 % не має СПВ і лише 85-90 %



**Рис. 2.** Електрофореграма фрагментів ДНК промоторної ділянки гена *SNRPN*, що отримана в реакції метил-чутливої ПЛР (1,9 % агарозний гель): 1 – негативний контроль ПЛР; 2,4 – хворі з СПВ; 3,5 – хворі з порушеннями інтелекту неясної етіології; 6 – маркер молекулярної маси (Fermentas, EU)

немає СА. Відсутність на електрофореграмі продукту ампліфікації батькового гомолога підтверджує наявність у пробанда СПВ, а відсутність материнського наявність СА.

Аналогічним чином проводилась диференційна ампліфікація материнського та батьківського алелів гена *PW71*. У випадку відсутності у пробанда СПВ або СА на електрофореграмі детектуються два продукти. Перший розміром 1088 п. н. відповідає гомологу матері або батька в залежності від використаних праймерів. Другий, розміром 300 п. н., виступає у якості контролю ампліфікації (маркерна послідовність гена *CFTR*). При наявності у пробанда СПВ (відсутній алель батька) або СА (відсутній материнський алель) на електрофореграмі візуалізується лише контрольний алель розміром 300 п. н.

В якості контрольних використовувалися зразки ДНК хворих на СПВ із ідентифікованими мутаціями досліджуваних генів, які були люб'язно надані для дослідження проф. Лебедевим І. М. (НИИ Медицинской генетики СО РАМН, Томск).

Недоліком описаного методу є неможливість точно диференціювати етіологію відсутності нормальних алелів материнського чи батьківського походження. Так, наприклад, відсутність неметильованого фрагмента може бути наслідком 3 причин, які неможливо розрізнити при застосування даної методики: порушення метилювання, делеції функціонального батькового гомолога або материнської уніпарентної дисомії. Проте для рутинної діагностики СПВ достатньо отриманих результатів, оскільки вони дають змогу виявити практично всі імовірні генетичні перебудови, характерні для СПВ, що дає можливість підтвердити або спростувати даний попередній діагноз. Що стосується СА, то для 100 % спростування даної

патології необхідним є також аналіз метилювання та мутацій в гені *UBE3A*, який диференційно експресується лише з материнського гомолога 15-ї хромосоми. Відсутність функціональної копії цього гена є причиною розвитку СА у 10-15 % хворих із даним синдромом. В подальшому планується розробити методику аналізу цього гена для хворих із СА, яким не підтверджено діагноз за допомогою аналізу генів *SNRPN* та *PW-71*.

Із використанням описаної вище методики розпочато аналіз генетичних та епігенетичних порушень генів *SNRPN* та *PW71* у пацієнтів із попереднім діагнозом синдром Прадера-Віллі. У 5-х з 15-ти обстежених пацієнтів виявлено відсутність неметильованого батьківського гомолога при наявності метильованого материнського на хромосомній ділянці 15q11. 2–q13, що підтвердило наявність у них СПВ. Дослідження даної хромосомної ділянки триває. Планується розширити панель досліджуваних генів цього локусу, а також розширити досліджувану групу хворих із клінічним діагнозом СПВ та додати до неї вибірку хворих із СА.

## ВИСНОВКИ

Нами модифіковано та апробовано швидку, недорогу та ефективну методику одночасної рутинної ДНК-діагностики синдромів Прадера-Віллі та Ангельмана. ДНК-діагностика за допомогою описаного методу дозволяє у випадку виявлення мутації точно диференціювати патологію.

За результатами роботи можна зробити висновок, що методика може використовуватись для ранньої диференційної ДНК-діагностики пацієнтів з клінічним діагнозом СПВ або СА, а також для скринінгу в групі хворих із розумовою відсталістю неясної етіології.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Маниатис Т. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Е. Е. Фрич, Ж. Сэмбрук [пер. с англ. А. А. Баева, К. Г. Скрябина]. — М. : Мир, 1985. — 420 с.
2. Angelman Syndrome: Insights into Genomic Imprinting and Neurodevelopmental Phenotypes / A. M. Mabb, C. Matthew Judson, J. M. Zylka [et al.] // Trends Neurosci. — 2011. — № 34 (6). — P. 293–303.
3. An interstitial 15q11-q14 deletion: expanded Prader-Willi syndrome phenotype / M. G. Butler, D. C. Bittel, N. Kibiryeva [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. — 2010. — № 152A(2). — P. 404-408.
4. A paternal deletion of MKRN3, MAGEL2 and NDN does not result in Prader-Willi syndrome / D. Kanber, J. Giltay, D. Wiczorek [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. — 2009. — № 17(5). — P. 582-90.
5. Cassidy S. B. Prader-Willi Syndrome / S. B. Cassidy, S. Schwartz // Eur. J. Hum. Genet. — 2009. — № 17(1). — P. 3-13.
6. Epimutations in Prader-Willi and Angelman syndromes: a molecular study of 136 patients with an imprinting defect / K. Buiting, S. Gross, C. Lich [et al.] // Am. J. Hum. Genet. — 2003. — № 72 (3). — P. 571-577.
7. Kishore S. The snoRNA HBII-52 regulates alternative splicing of the serotonin receptor 2C / S. Kishore, S. Stamm // Science. — 2006. — № 311(5758). — P. 230-232.
8. Prader-Willi phenotype caused by paternal deficiency for the HBII-85 C/D box small nucleolar RNA cluster / T. Sahoo, D. del Gaudio, J. R. German [et al.] // Nat. Genet. — 2008. — № 40(6). — P. 719-721.
9. Philpot Angelman syndrome: advancing the research frontier of neurodevelopmental disorders / D. Benjamin Philpot, E. Coral Thompson, L. Franco [et al.] // J. Neurodevel. Disord. — 2011. — № 3. — P. 50–56.
10. Wang W. Detection and Discrimination between Deletional and Non-Deletional Prader-Willi and Angelman Syndromes by Methylation-Specific PCR and Quantitative Melting Curve Analysis / W. Wang, H.-Y. Law, S. Chong // J. Mol. Diagn. — 2009. — № 11(5). — P. 446–449.

Грищенко Н. В., Котенко А. В., Лившиц Л. А.

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДНК-ДИАГНОСТИКА СИНДРОМОВ ПРАДЕРА-ВИЛЛИ И АНГЕЛЬМАНА**

**Резюме.** Синдром Прадера-Вилли (СПВ) и Ангельмана (СА) — это генетические заболевания, связанные со снижением или прекращением экспрессии генов области 15q11-q13. Целью исследования была разработка и апробация простой и эффективной методики анализа генетических и эпигенетических изменений генома при исследуемых патологиях. Методика ДНК-диагностики данных патологий основана на дифференциальной амплификации с помощью метил-специфической ПЦР фрагментов отцовского и материнского аллелей двух генов из локуса 15q11-q13, которые неметилированы только на отцовском гомологе. ДНК-матрица для ПЦР предварительно обработана бисульфитом натрия.

С применением разработанной методики проведен анализ генов SNRPN и PW71 у пациентов с предварительным диагнозом синдром Прадера-Вилли. У 5 из 15 обследованных пациентов выявлено отсутствие неметильованого отцовского гомолога при наличии метилированных материнского в хромосомной области 15q11-q13, что подтвердило наличие у них СПВ. По результатам работы можно сделать вывод, что методика может использоваться для ранней дифференциальной ДНК-диагностики пациентов с клиническим диагнозом СПВ или СА, а также для скрининга в группе больных с умственной отсталостью неясной этиологии.

**Ключевые слова:** синдром Прадера-Вилли, синдром Ангельмана, метил-специфическая ПЦР.

HRYSHCENKO N. V. , KOTENKO O. V. , LIVSHITS L. A.

**DIFFERENTIAL DNA DIAGNOSIS OF PRADER-WILLI AND ANGELMAN SYNDROMES**

**Summary.** Prader-Willi syndrome (PWS) and Angelman (AS) - are genetic diseases associated with a reduction or failure of the 15q11-q13 genes expression. The aim of the study was to develop and test a simple and effective method of genetic and epigenetic genome changes analysis of the studied pathologies. The method of PWS and AS DNA diagnostics based on differential amplification by methyl-specific PCR fragments of paternal and maternal alleles of two genes from 15q11-q13 locus, which are unmethylated on paternal homolog only. DNA template for PCR has been treated with sodium bisulfite.

Analyzed of SNRPN and PW71 genes in patients with a prior diagnosis of Prader-Willi syndrome has been done with the use of the developed technique. In 5 of the 15 patients the paternal non-methylated alleles were absent and the maternal methylated ones were present in 15q11-q13 chromosomal region, that confirmed the PWS in these patients. According to the obtained results it may be concluded that the method can be used for the early differential DNA diagnosis in patients with a preliminary diagnosis of PWS or AS, as well as for screening in patients with mental retardation of unknown etiology.

**Key words:** Prader-Willi syndrome, Angelman syndrome, methyl-specific PCR.

R. MATALON, G. BHATIA . J. GRADY DEPARTMENT OF PEDIATRICS, UNIVERSITY OF TEXAS MEDICAL BRANCH, CHILDREN'S HOSPITAL, GALVESTON, TEXAS, USA; E-MAIL: RMATALON@UTMB.EDU  
 K. MICHALS-MATALON, UNIVERSITY OF HOUSTON, HOUSTON, TEXAS, USA  
 A. B. BURLINA . A. P. BURLINA, INHERITED METABOLIC DISEASE UNIT AND DEPARTMENT OF NEUROSCIENCE, NEUROLOGICAL CLINIC, UNIVERSITY HOSPITAL OF PADUA, ITALY  
 C. BRAGA, DIAGNÓSTICOS LABORATORIAIS ESPECIALIZADOS AND CENTRO AMBULATORIAL DE PREVENÇÃO/APAE-RIO DE JANEIRO, BRAZIL  
 L. FIORI, M. GIOVANNINI, DEPARTMENT OF PEDIATRICS, SAN PAOLO HOSPITAL, UNIVERSITY OF MILAN, ITALY  
 E. GRECHANINA, INSTITUTE OF CLINICAL GENETICS, KHARKIV STATE MEDICAL UNIVERSITY, KHARKIV, UKRAINE  
 P. NOVIKOV, DEPARTMENT OF CLINICAL GENETICS, INSTITUTE OF PEDIATRICS AND CHILD SURGERY, MOSCOW, RUSSIA  
 S. K. TYRING, UNIVERSITY OF TEXAS-HEALTH SCIENCE CENTRE, HOUSTON, TEXAS, USA  
 F. GUTTLER, KENNEDY INSTITUTE, GLOSTRUP, DENMARK

## DOUBLE BLIND PLACEBO CONTROL TRIAL OF LARGE NEUTRAL AMINO ACIDS IN TREATMENT OF PKU: EFFECT ON BLOOD PHENYLALANINE

Received: 10 January 2007 / Submitted in revised form: 30 January 2007 / Accepted: 31 January 2007 / Published online: 27 February 2007

© SSIEM and Springer 2007

**Summary.** *Large neutral amino acids (LNAA) have been used on a limited number of patients with phenylketonuria (PKU) with the purpose of decreasing the influx of phenylalanine (Phe) to the brain. In an open-label study using LNAA, a surprising decline of blood Phe concentration was found in patients with PKU in metabolic treatment centres in Russia, the Ukraine, and the United States. To validate the data obtained from this trial, a short-term double-blind placebo control study was done using LNAA in patients with PKU, with the participation of three additional metabolic centres – Milan, Padua and Rio de Janeiro. The results of the short trial showed significant lowering of blood Phe concentration by an average of 39% from baseline. The data from the double-blind placebo control are encouraging, establishing proof of principle of the role of orally administered LNAA in lowering blood Phe concentrations in patients with PKU. Long-term studies will be needed to validate the acceptability, efficacy and safety of such treatment.*

### Abbreviations

BBB blood–brain barrier  
 LNAA large neutral amino acids  
 Phe phenylalanine  
 PKU phenylketonuria  
 VIL valine, isoleucine and leucine

### INTRODUCTION

Phenylketonuria (PKU) is caused by deficient activity of the enzyme phenylalanine hydroxylase (PAH) (Folling 1934; Jervis 1953; Kaufman 1971). The treatment of PKU with diet restricted in phenylalanine (Phe) has become a standard care following the early trials of Bickel and colleagues (1953).

Experience with the treatment of PKU indicated efficacy of the low Phe diet with the possibility of diet relaxation in older children. Studies showing decline in intellectual performance when blood Phe concentrations were high resulted in reassessment of the policy of diet relaxation. Gradually the concept of 'Diet for Life' emerged on the basis of subsequent studies (Azen et al 1991; Fisch et al 1997; Gleason et al 1992; Michals et al 1985; Walter et al 2002). Decline of intellectual performance when blood Phe concentrations are elevated is the basis for continued diet in PKU. When blood Phe concentrations are high,

individuals with PKU often have problems with poor school performance, decline in executive functioning, and changes in white matter of the brain. (Burgard et al 1997; Diamond 2001; Fisch et al 1995; Griffiths et al 1995; Lou et al 1985; Michals et al 1988; Pietz et al 1998; Ris et al 1994; Schmidt et al 1994; Smith et al 1978, 1991; Scriver and Kaufman 2001; Seashore et al 1985; Thompson et al 1990, 1994). In order to prevent blood Phe from exceeding acceptable concentrations, different modes of therapy have been advocated (Scriver and Kaufman 2001).

Centres that treat PKU have advocated different blood Phe concentrations for young children or adults, so that uniformity of acceptable Phe concentration has been lacking. A consensus conference organized by NIH (NIH 2001) with experts from the United States, the United Kingdom, Germany, France and other countries resulted in guidelines suggesting blood Phe concentrations of 120–360 µmol/L for children from birth to 13 years of age.

Those who are 13 years and older are recommended to have blood Phe concentration not exceeding 900  $\mu\text{mol/L}$ , with concentration below 600  $\mu\text{mol/L}$  preferred. In Europe, in some centres, blood Phe concentration of 1200  $\mu\text{mol/L}$  is allowed. In the UK, specific guidelines were developed (MRC Working Party on Phenylketonuria 1993), although some centres in the UK accept 1200  $\mu\text{mol/L}$ . Even with these higher blood Phe recommendations it is still difficult to attain desired blood Phe concentrations (NIH Consensus Report on Phenylketonuria 2001).

The discovery that (6R) Lerythro5,6,7,8-tetrahydrobiopterin ( $\text{BH}_4$ ) could reduce blood Phe in some patients with PKU (Kure et al 1999) was met with enthusiasm. Subsequent studies (Blau and Scriver 1997; Blau and Trefz 2002; Erlandsen et al 2004; Lassker et al 2002; Lindner et al 2003a,b; Matalon et al 2003, 2004; Muntau et al 2002; Spaapen et al 2000; Trefz et al 2000, 2001; Weglage et al 2002) confirmed the findings of Kure and colleagues. However, the response to  $\text{BH}_4$  is primarily limited to patients with mild PKU.

Large neutral amino acids (LNAA) have been suggested for use in treatment of PKU because of the competition with Phe at the blood–brain barrier (BBB). Oldendorf and Szabo (1976) showed that LNAA cross the BBB with the same transporter protein that is also shared by cationic amino acids. The large neutral amino acids and the cationic amino acids (phenylalanine, tyrosine, tryptophan, threonine, isoleucine, leucine, valine, methionine, lysine, arginine histidine and other cationic amino acids) share a common transporter to the brain and compete with one another (Choi and Pardridge 1986; Hargreaves and Pardridge 1988; Hidalgo and Borchardt 1990; Pardridge 1977, 1982; Pardridge and Oldendorf 1975). Pardridge (1982) showed that the transport of LNAA and movement of amino acids across the BBB depend on the affinity of each amino acid for the carrier protein.

Large neutral amino acids and cationic amino acids cross the intestinal mucosa by a carrier protein similar to that of BBB, except that the affinity of the amino acid for the intestinal carrier has a  $K_m$  two orders of magnitude higher than that of the BBB, so that under physiological conditions high concentrations of LNAA need to be present in the GI tract in order to compete with Phe. Recently, we have shown that blood Phe concentration in patients with PKU, as well as in mice with PKU, decline significantly when treated with LNAA (Matalon et al 2006).

We report the results of a study using LNAA in patients with PKU carried out by several metabolic centres in different countries. The data from openlabel studies showing decline of blood Phe concentration in patients with PKU were encouraging and indicated that a mixture of LNAA (NeoPhe) can successfully lower blood Phe concentrations in patients with PKU (Matalon et al 2006). This doubleblind study confirms previous findings that LNAA can be used for all patients with PKU who need reduction in blood Phe concentration.

## PATIENTS AND METHODS

Tablets of large neutral amino acids (NeoPhe) were obtained from Prekulab, Korsor, Denmark. The composition of LNAA is the same as described in the openlabel study (Matalon et al 2006). The placebo tablets were supplied by the same company and were identical in size and appearance. The placebo contained lactose monohydrate, microcrystalline cellulose and colloidal hydrated silica.

Patients with PKU were recruited from six centres: Department of Pediatrics, University of Texas Medical Branch, Children's Hospital, Galveston, Texas, USA; Institute of Clinical Genetics, Kharkiv State Medical University, Kharkiv, Ukraine; Department of Clinical Genetics, Institute of Pediatrics and Child Surgery, Moscow, Russia; University of Milan, Italy; Inherited Metabolic Disease Unit and Department of Neuroscience, Neurological Clinic, University Hospital of Padua, Italy; Diagnósticos Laboratoriais Especializados and Centro Ambulatorial de Prevenção/APAE Rio de Janeiro, Brazil. The patients enrolled in the study had to have PKU and be old enough to swallow pills. Each patient signed an institutionally approved informed consent prior to enrollment.

There were 20 patients in the study, aged 11 to 32 years, 12 female and 8 male. There were 4 patients from the USA, 5 from Ukraine, 1 from Milan, 2 from Padua, 2 from Brazil, and 6 from Russia. With the exception of one patient, the 20 patients had classical PKU as indicated by the clinical classification based on initial Phe concentration and genotype.

The patients were instructed to continue their diet as prior to enrolling in the trial. The dosage of LNAA was as 0.5 g/kg per day in three divided doses to be taken with meals, which is about one tablet per kg per day. The placebo tablets were given in the same dosage. This dosage was acceptable and patients complied with the treatment. The order of the placebo and experimental treatments was random and was unknown to the patient and the treating physician. Compliance and randomization were supervised by the metabolic centres. Baseline Phe was determined on three separate occasions prior to active participation in the study. The baseline is the point of comparison of the patient's current treatment and the doubleblind study. Pills containing either placebo or NeoPhe were administered and blood Phe was determined twice weekly. Each centre took blood at the same time for each visit, usually two hours after meals. The patients had a one week wash-out period prior to the next week of the doubleblind crossover trial. Blood Phe was again assayed at the beginning and twice weekly during the second phase.

Paired *t* tests were used to assess changes from baseline measurements with the *t* test procedure using SAS statistical software (SAS Institute, 2004).

## RESULTS

At the end of the doubleblind trial the results were unmasked. Blood Phe concentration in the 20 patients from

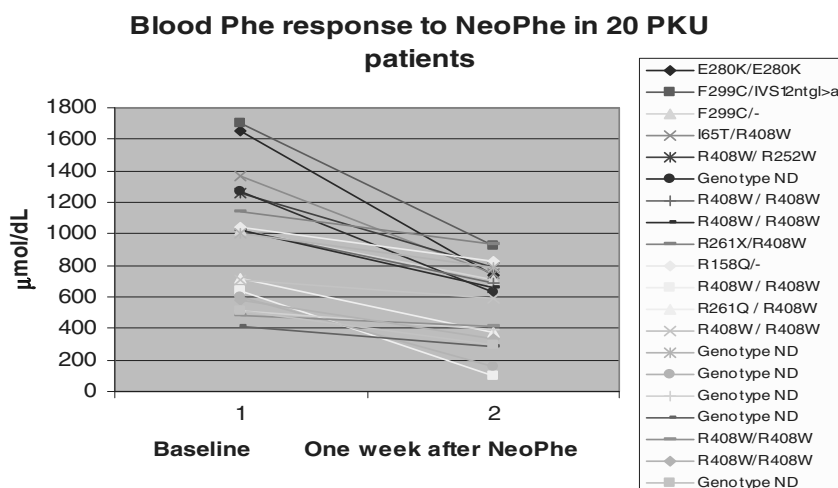
all the participating centres dropped significantly while on 0.5 g/kg per day of LNAA (NeoPhe). The average blood Phe concentration at baseline, taken on three separate occasions, was 932.9  $\mu\text{mol/L}$ . During the week of NeoPhe (LNAA), the average blood Phe concentration dropped to 568.4  $\mu\text{mol/L}$  (average drop of 364.5,  $\text{SD}=233.2$ ), a decline of 39 %, which was highly statistically significant ( $p < 0.0001$ ) as indicated in Fig. 1. Seven patients with classical PKU who adhered to treatment with their PKU formula also showed a drop in blood Phe concentration from baseline of 531.6  $\mu\text{mol/L}$ , which dropped to 281.5  $\mu\text{mol/L}$  (average drop of 250.1,  $\text{SD}=173.7$ ,  $p = 0.009$ ) when NeoPhe was given (Fig. 1).

The results of the placebo trial showed minor changes in blood Phe concentrations when compared to baseline levels. The average blood Phe concentration changed from 932.9  $\mu\text{mol/L}$  to 882.66  $\mu\text{mol/L}$ , a decline of 5.4 %, which was not statistically significant ( $p = 0.07$ ), as indicated in Fig. 2.

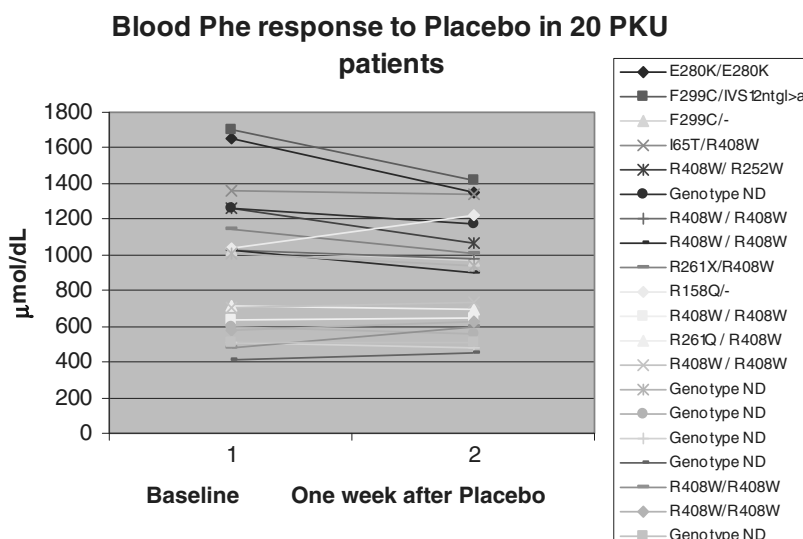
DISCUSSION

In a recent report of a oneweek openlabel trial with LNAA, blood Phe concentrations decreased without any change in the dietary practice of the patients with PKU (Matalon et al 2006). These results were encouraging and seemed to raise the possibility of a new modality for the treatment of PKU. As patients with PKU grow older, their dietary adherence erodes, and this is associated with neuropsychological deficits (Burgard et al 1997; Diamond 2001; Fisch et al 1995; Griffiths et al 1995; Lou et al 1985; Michals et al 1988; Pietz et al 1998; Smith et al 1978; Thompson et al 1990). According to the NIH conference (NIH 2001), the blood Phe concentration should be 120–600  $\mu\text{mol/L}$  in adolescents, a level difficult to attain in older children and adults (Walter et al 2002). Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) can lower blood Phe in some patients; however, most patients will still require dietary Phe restriction and only mild PKU patients will benefit from BH<sub>4</sub> as the sole method of treatment (Blau and Trefz

**Fig. 1** Blood Phe response to NeoPhe in 20 PKU patients after one week. Average blood Phe concentration at baseline was 932.9  $\mu\text{mol/L}$ , which dropped to 568.4  $\mu\text{mol/L}$  (average drop of 364.5,  $\text{SD} = 232.2$ ,  $p < 0.0001$ ). Seven patients with mean baseline of 531.6  $\mu\text{mol/L}$ , which dropped to 281.5  $\mu\text{mol/L}$  (average drop of 250.1,  $\text{SD} = 73.7$ ,  $p = 0.009$ )



**Fig. 2** Blood Phe response to placebo in 20 PKU patients after one week of washout. Average blood Phe concentration at baseline was 932.9  $\mu\text{mol/L}$ , which dropped to 882.6  $\mu\text{mol/L}$ , a decline of 5.4% (not statistically significant)



2002; Kure et al 1999; Lindner et al 2003 a,b; Matalon et al 2002, 2004; Muntau et al 2002; Trefz et al 2000, 2001; Weglage et al 2002).

In the past, trials with LNAA in the treatment with PKU have focused on the transport of Phe to the brain. Trials with tyrosine, 160 mg/kg, to patients with PKU showed increased attention span and neurotransmitter synthesis, as judged by neurotransmitter metabolites in the CSF (Lou et al 1985). However, Pietz and colleagues (1995) gave 100 mg/kg tyrosine to 24 earlytreated PKU patients for four weeks and showed no improvement in neuropsychological tests.

Studies using valine 150 mg/kg, isoleucine 150 mg/kg, and leucine 200 mg/kg (VIL) resulted in substantial lowering of Phe in the CSF, but tyrosine was also lowered. The first study of LNAA supplementation in the treatment of PKU was conducted using a formula of LNAA without lysine, such as PreKUnil (Dotremont et al 1995). Four patients were treated for one month using a formula with 0.8 g/kg LNAA and a lowprotein diet, 0.6 g/kg. The treatment led to negative nitrogen balance due to lysine deficiency, indicating that such a formulation was not adequate for treatment of PKU.

The current study with LNAA gave consideration to the transport of Phe in the GI tract, where the  $K_m$  of the carrier protein in the GI tract is two orders of magnitude higher than that in the BBB. It is interesting that lysine and arginine are also transported by the same carrier protein (Hidalgo and Borchardt 1990; Larsen et al 1964; Pardridge 1982).

Experiments by Hidalgo and colleagues (1990) using human intestinalepithelial cells, Caco2cells, in monolayers with a buffer containing 10  $\mu$ mol/L Phe, showed significant inhibition of Phe transport requiring 100fold (1 mmol/L) LNAA, as dictated by the  $K_m$  equation for affinity of LNAA to the GI carrier protein. For example, at such concentrations, leucine inhibits Phe transport by 55 %, tyrosine by 45 % and the cationic amino acid lysine by 50 %. Competition ofLNAA with Phe is likely to occur in the GI tract only if LNAA is given in high concentration. We have shown in PKU mice that when 16.7 % of LNAA was added to the normal chow a statistically significant decrease in blood Phe concentration was observed (Matalon et al 2003.)

The success of the openlabel trial with LNAA (Matalon et al 2006) in lowering blood Phe concentration in patients with PKU suggests that the carrier protein of the GI tract can be inhibited in the transport of Phe to the blood. The results of the doubleblind study clearly show a significantly lowering of the blood Phe concentration while on LNAA (NeoPhe). The reduced concentration of Phewas found in subjects from six participating metabolic centres. The lower blood Phe concentration was observed in seven patients with classical PKU who were on proteinfree food and PKU formula, who had an average blood Phe concentration of 531.6  $\mu$ mol/L which dropped to 281.5  $\mu$ mol/L (average drop of 250.1  $\mu$ mol/L, SD = $\pm$ 173.7, p = 0.009)

(Fig. 1). The reduction of blood Phe in the seven patients was 47 %, which is statistically significant.

It is possible that LNAA may contribute to better utilization of Phe, or another anabolic effect. However, an anabolic effect has not been observed in longterm treatment ofLNAA in mice with PKU.

It is important to underscore, that LNAA can lower blood Phe concentration in all patients with PKU. Such results are not likely to occur on treatment withBH4, where the response is mainly in those with mild or atypical PKU. Therefore, LNAA offer a new modality of treatment of PKU when routine treatment with proteinfree food and PKU formula are not successful in lowering blood Phe concentrations.

The data presented suggest that longterm studies with LNAA (NeoPhe) are required to establish safety, long-term efficacy and longterm compliance. The number of pills seems high; it is now possible that, with improved technology from the food industry, LNAA can be given in powder form, or chewable forms, and be made more palatable, so that taking LNAA will be more acceptable to patients.

#### ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported in part by the Genetics Research Trust, the MidAtlantic Connection for PKU and Allied Disorders (MACPAD), the South Texas Association for PKU and Allied Disorders (STAPAD), and PKU and Allied Disorders of Wisconsin (PADOW). The authors would like to acknowledge the generous donation of PreKUNil and NeoPhe by PreKU lab, Denmark.

#### REFERENCES

1. Azen C., Koch R., Friedman E. G., et al (1991) Intellectual development in 12-year-old children treated for phenylketonuria. *Am J. Dis. Child.* 145: 35–39.
2. Blau N., Scriver C. R. (1997) New approaches to treat PKU: How far are we? *Mol. Genet. Metab.* 81: 1–2.
3. Blau N., Trefz F. (2002) Tetrahydrobiopterinresponsive phenylalanine hydroxylase deficiency: possible regulation of gene expression in a patient with the homozygous L48S mutation. *Mol. Genet. Metab.* 75: 186–187.
4. Bickel H., Gernrard J., Hickmans E. M. (1953) Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* 2: 812–813.
5. Burgard P., Rey F., Rupp A., Abadie V., Rey J. (1997) Neuropsychologic functions of early treated patients with phenylketonuria, on and off diet: results of a cross-national and cross-sectional study. *Pediatr. Res.* 41: 368–374.
6. Choi T. B., Pardridge W. M. (1986) Phenylalanine transport at the human blood–brain barrier. *J. Biol. Chem.* 261: 6536–6541.
7. Diamond A. (2001) A model system for studying the role of dopamine in the prefrontal cortex during early

- development in humans: early and continuously treated phenylketonuria. In Nelson C. A., Luciana M., eds. *Handbook of Cognitive Neuroscience*. Cambridge, MA: MIT Press, 433–472.
8. Dotremont H., Francois B., Diels M., Gillis P. (1995) Nutritional value of essential amino acids in the treatment of adults with phenylketonuria. *J. Inherit. Metab. Dis.* 18: 127–130.
  9. Erlandsen H., Pey A. L., Gamez A., et al (2004) Correction of kinetic and stability defects by tetrahydrobiopterin in phenylketonuria patients with certain phenylalanine hydroxylase mutations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(48): 16903–16908.
  10. Fisch R. O., Chang P. N., Weisberg S., Guldberg P., Guttler F., Tsai M. Y. (1995) Phenylketonuria patients decades after diet. *J. Inherit. Metab. Dis.* 18: 426–427.
  11. Fisch R., Matalon R., Weisberg S., Michals K. (1997) Phenylketonuria: current dietary treatment practices in the United States and Canada. *Am J. Coll. Nutr.* 16: 147–151.
  12. Folling A. (1934) Über Ausscheidung von Phenylbrenztrauben-säure in den Harn als Stoffwechsellanomalie in Verbindung mit Imbezillitat. *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 277: 169.
  13. Griffiths P., Paterson L., Harvie A. (1995) Neuropsychological effects of subsequent exposure to phenylalanine in adolescents and young adults with early-treated phenylketonuria. *J. Intellect. Dis. Res.* 39: 365–372.
  14. Gleason L. A., Michals K., Matalon R., Langenberg P., Kamath S. (1992) A treatment program for adolescents with phenylketonuria. *Clin Pediatr* 6: 331–335.
  15. Hargreaves K. M., Pardridge W. M. (1988) Neutral amino acid transport at the human blood–brain barrier. *J. Biol. Chem.* 263(19): 392–397.
  16. Hidalgo I. J., Borchardt R. T. (1990) Transport of a large neutral amino acid (phenylalanine) in a human intestinal epithelial cell line: Caco-2. *Biochim. Biophys. Acta.* 1028(1): 25–30.
  17. Jervis G. A. (1953) Phenylpyruvic oligophrenia: deficiency of phenylalanine oxidising system. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 82: 514–515.
  18. Kaufman S. (1971) The phenylalanine hydroxylating system from mammalian liver. *Adv. Enzymol.* 35: 245–319.
  19. Kure S., Hou D. C., Ohura T., et al. (1999) Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency: a novel clinical entity. *J. Pediatr.* 135: 375–378.
  20. Larsen P. R., Ross J. E., Tapley D. F. (1964) Transport of neutral, dibasic and N-methyl substituted amino acids by rat intestine. *Biochim Biophys Acta* 88: 570–577.
  21. Lassker U., Zschocke J., Blau N., Santer R. (2002) Tetrahydrobiopterin responsiveness in phenylketonuria. Two new cases and a review of molecular genetic findings. *J. Inherit. Metab. Dis.* 25: 65.
  22. Lindner M., Hass D., Zschocke J., Burgard P. (2003a) Tetrahydrobiopterin responsiveness in phenylketonuria differs between patients with the same genotype. *Mol. Genet. Metab.* 73: 104–106.
  23. Lindner M., Steinfeld R., Burgard P., Schulze A., Mayatepek E., Zschocke J. (2003b) Tetrahydrobiopterin sensitivity in German patients with mild phenylalanine hydroxylase deficiency. *Hum. Mutat.* 21: 400.
  24. Lou H., Guttler F., Lykkelund C., Bruhn P., Niewieser A. (1985) A decreased vigilance and neurotransmitter synthesis after discontinuation of dietary treatment for phenylketonuria in adolescents. *Eur. J. Pediatr.* 144: 17–20.
  25. Matalon R., Koch R., Michals-Matalon K., Moseley K., Stevens R. C (2002) Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase mutation. *J Inherit Metab Dis* 25(Supplement): 23.
  26. Matalon R., Surendran S., Michals-Matalon K., et al. (2003) Future role of large neutral amino acids in transport of phenylalanine into the brain. *Pediatrics* 122: 1570–1574.
  27. Matalon R., Koch R., Michals-Matalon K., et al. (2004) Biopterin responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet. Med.* 6(1): 27–32.
  28. Matalon R., Michals-Matalon K., Bhatia G., et al. (2006) Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU) *J. Inherit. Metab. Dis.* 29: 732–738.
  29. MRC Working Party on Phenylketonuria (1993) Recommendation on the dietary management of phenylketonuria. *Arch. Dis. Child.* 68: 426–427.
  30. Muntau A. C., Roschinger W., Habich M., et al. (2002) Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med* 347: 2122–2132.
  31. Michals K., Dominick M., Schuett V., Brown E., Matalon R. (1985) Return to diet therapy in patients with phenylketonuria. *J. Pediatr.* 106: 933–936.
  32. Michals K., Azen C., Acosta P. B., Koch R., Matalon R. (1988) Blood phenylalanine and intelligence of ten-year-old children with phenylketonuria in the national collaborative study. *J. Am. Diet. Assoc.* 88: 1226–1229.
  33. NIH Consensus Report on Phenylketonuria (2001) Phenylketonuria: screening and management of PKU. US Department of Health and Human Services, Public Health Services, National Institutes of Health, National Institute of Child Health and Human Services.
  34. Oldendorf W. H., Szabo J. (1976) Amino acid assignment to one of three blood–brain barrier amino acid carriers. *Am J. Physiol.* 230: 94–98.
  35. Pardridge W. M. (1977) Kinetics of competitive inhibition of neutral amino acid transport across the blood–brain barrier. *J. Neurochem.* 28: 103–108.
  36. Pardridge W. M. (1982) Blood–brain barrier amino acid transport: clinical implications. In: Cockburn F., Gitzelmann R., eds. *Inborn Errors of Metabolism in Humans*. Lancaster, UK: MTP Press, 87–99.
  37. Pardridge W. M., Oldendorf W. H. (1975) Kinetic analysis of blood–brain barrier transport of amino acids. *Biochim Biophys Acta* 401: 128–136.
  38. Pietz J., Landwehr R., Kutscha A., Schmidt H., de Sonnevile L., Trefz F. K. (1995) Effect of high-dose



- tyrosine supplementation on brain function in adults with phenylketonuria. *J. Pediatr.* 127: 936–943.
39. Pietz J., Dunckelmann R., Rupp A., et al. (1998) Neurological outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Eur J. Pediatr.* 157: 824–830.
  40. Ris M. D., Williams S. E., Hunt M. M., Berry H. K., Leslie N. (1994) Early-treated phenylketonuria: adult neuropsychological outcome. *J. Pediatr.* 124: 388–392.
  41. SAS Institute (2004) SAS/STAT 9.1 User's Guide. Cary, NC: SAS Institute Inc.
  42. Scriver C. R., Kaufman S. (2001) Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver C. R., Beaudet A. L., Sly W. S., Valle D., eds; Childs B., Kinzler K. W., Vogelstein B., assoc, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th edn. New York: McGraw-Hill, 1667–1724.
  43. Schmidt E., Rupp A., Burgard P., Pietz J., Weglage J., de Sonnevile L. (1994) Sustained attention in adult phenylketonuria: the influence of the concurrent phenylalanine blood-level. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 16: 681–688.
  44. Seashore M. R., Friedman E., Novelly R. A., Bapat V. (1985) Loss of intellectual function in children with phenylketonuria after relaxation of dietary phenylalanine restriction. *Pediatrics.* 75: 226–232.
  45. Smith I., Lobascher M., Stevenson J., et al. (1978) Effect of stopping the lowphenylalanine diet on the intellectual progress of children with phenylketonuria. *Br. Med. J.* 2: 723–726.
  46. Smith I., Beasley M. G., Ades A. E. (1991) Effect on intelligence of relaxing the low phenylalanine diet in phenylketonuria. *Arch. Dis. Child.* 66(3): 311–316.
  47. Spaapen L. J. M., Bakker J. A., Velter C., et al. (2000) Tetrahydrobiopterinresponsive hyperphenylalaninemia (HPA) in Dutch neonates. *J. Inherit. Metab. Dis.* 23 (Supplement 1): 45.
  48. Thompson A. J., Smith I. L., Brenton D., et al. (1990) Neurological deterioration in young adults with phenylketonuria. *Lancet* 336: 602–605.
  49. Thompson A. J., Tillotson A., Smith I., Kendall B., Moore S. G., Brenton D. P. (1994) Brain MRI changes in phenylketonuria. Associations with dietary status. *Brain.* 344: 87–90.
  50. Trefz F., Blau N., Aulehla-Scholz C., Korall H., Frauendienst-Egger G. (2000) Treatment of mild phenylketonuria (PKU) by tetrahydrobiopterin (BH4) *J. Inherit. Metab. Dis.* 23 (Supplement 1): 47.
  51. Trefz F., Aulehla-Scholz C., Blau N. (2001) Successful treatment of phenylketonuria with tetrahydrobiopterin. *Eur. J. Pediatr.* 160: 315.
  52. Walter J. H., White F. J., Hall S. K., et al (2002) How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet* 360: 55–57.
  53. Weglage J., Grenzebach M., Teeffelen-Heithoff T., et al. (2002) Tetrahydrobiopterin responsiveness in a large series of phenylketonuria patients. *J. Inherit. Metab. Dis.* 25: 321–322.

ВОРСАНОВА С. Г.<sup>1,2,3\*</sup>, ЮРОВ Ю. Б.<sup>1,2,3</sup>, КУРИННАЯ О. С.<sup>1,2,3</sup>, ЗЕЛЕНОВА М. А.<sup>2</sup>, ВОИНОВА В. Ю.<sup>1,2,3</sup>,  
ЮРОВА М. Ю.<sup>4</sup>, ДЕМИДОВА И. А.<sup>1,2,3</sup>, КОЛОТИЙ А. Д.<sup>1,2</sup>, КРАВЕЦ В. С.<sup>1,2,3</sup>,  
КОРОСТЕЛЕВ С. А.<sup>5</sup>, ЮРОВ И. Ю.<sup>1,2,6\*</sup>

ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России», г. Москва, Россия<sup>1</sup>;

ФГБУ «Научный центр психического здоровья РАМН» Российской академии медицинских наук, г. Москва, Россия<sup>2</sup>;

Московский городской психолого-педагогический университет, г. Москва, Россия<sup>3</sup>;

ФГБУ Поликлиника №4 УД Президента РФ, г. Москва, Россия<sup>4</sup>;

Лаборатория молекулярной патологии ООО «Геномед», г. Москва, Россия<sup>5</sup>;

Кафедра Медицинской Генетики ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, г. Москва, Россия<sup>6</sup>

\*Загородное шоссе 2, Москва 117152, Россия, Тел. +7 4959528990, svorsanova@mail.ru, ivan.iourov@gmail

## ПРИМЕНЕНИЕ СЕРИЙНОЙ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ГЕНОМНОЙ ГИБРИДИЗАЦИИ (ARRAY-CGH) ДЛЯ АНАЛИЗА ВАРИАЦИЙ ЧИСЛА КОПИЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ ДНК (CNV) С ЦЕЛЬЮ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИЧИН ГЛАЗНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ И НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

**Резюме.** В настоящей работе проведено исследование ассоциации геномных перестроек с широким спектром глазной патологии в группе детей с врожденными пороками развития и нервно-психическими заболеваниями. Полногеномное сканирование 100 пациентов с применением высокоразрешающей серийной сравнительной геномной гибридизации (array-CGH; разрешение: не менее 1-10 тыс. пн) и оригинального комплекса биоинформатических технологий позволило выявить специфические изменения генома в виде вариаций числа копий последовательностей ДНК (CNV) и хромосомных аномалий, приводящих к дисбалансу генов, которые участвуют в развитии глазной патологии. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что использование полногеномного сканирования с биоинформатическим анализом позволяют выделять специфические геновые/геномные сети (pathways), нарушение которых связано не только с заболеванием, в целом, но и с отдельными фенотипическими проявлениями, в частности (корреляция генотип-фенотип).

**Ключевые слова:** глазная патология, полногеномное сканирование, геном, ДНК, генотип, фенотип.

### ВВЕДЕНИЕ

Вариации числа копий последовательностей ДНК (CNV) рассматриваются в качестве одной из наиболее распространенных генетических причин нарушений функционирования различных систем организма человека, наблюдающихся при редких (орфанных) заболеваниях. CNV, связанные с определенными фенотипическими проявлениями, выявляются практически во всех исследованных группах пациентов независимо от клинического диагноза [6]. Примечательно, что ряд работ, посвященных изучению влияния данной формы вариабельности генома на возникновение глазной патологии, позволил обнаружить ассоциацию специфических вариаций генома (хромосомные аномалии и CNV) с врожденными пороками глаз [2]. Полногеномное сканирование дает возможность не только выявлять субмикроскопические хромосомные аномалии и геномные перестройки, связанные с соответствующим заболеванием, но также и определять CNV, связан-

ные не столько с заболеванием, в целом, сколько с определенными клиническими проявлениями [3]. Иными словами, корреляции генотип-фенотип на основе анализа вариации генома такими высокоразрешающими методами, как олигонуклеотидная/SNP серийная сравнительная геномная гибридизация (array CGH), позволяют выделить гены-кандидаты, изменение числа копий которых приводит к соответствующим фенотипическим признакам.

**Целью настоящей работы** явилось выявление ассоциаций CNV с глазной патологией у детей с врожденными пороками развития и нервно-психическими заболеваниями с помощью высокоразрешающей олигонуклеотидной/SNP array CGH и оригинального комплекса биоинформатических технологий.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были исследованы 100 детей с недифференцированными формами умственной отсталости, аутизма, врожденными пороками развития и/или эпилепти-

формными проявлениями с использованием олигонуклеотидной/SNP array CGH на чипах NibleGen (135k x 23) и Affymetrix (2. 7M), согласно общепринятому протоколу мечения, гибридизации и детекции [3]. Результаты, полученные с помощью агау-CGH, обрабатывались с использованием оригинальной биоинформатической технологии, включающей в себя анализ более 20 геномных, эпигенетических (транскриптомных) и протеомных баз данных [1, 3]. На основе биоинформатического анализа выделялись гены-кандидаты, которые с наибольшей вероятностью ассоциированы с глазной патологией в каждом индивидуальном случае.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 25 % случаев, исследованных с помощью олигонуклеотидной/SNP array CGH, наблюдалась глазная патология различной тяжести, для которой с помощью биоинформатического анализа стало возможным выделить гены-кандидаты. В пяти случаях наблюдались хромосомные аномалии (размер перестройки более 1 млн пн), в двух случаях — соматический мозаицизм, в остальных — CNV, размер которых варьировал от нескольких тысяч до 0,5 млн пн. Примечательно, что хромосомная патология в виде делеции длинного плеча хромосомы 18 у ребенка

с тяжелой формой синдрома Питта-Хопкинса продемонстрировала глазную патологию, нехарактерную для этого заболевания [7]. В данном случае миопия и атрофия дисков зрительных нервов была ассоциирована с CNV в виде делеции гена *CDH3* (16q22. 1), которая систематически ассоциируется с врожденными пороками развития зрительной системы. В ходе исследования также была обнаружена крупная делеция (>14 млн пн) длинного плеча хромосомы 7, которая связана с характерными фенотипическими проявлениями [5], среди которых глазная патология встречается редко. Тем не менее, мутации в делетированном гене *SHH* связывают с микрофтальмией. В настоящей работе исследование данной делеции показало, что вариации числа копий этого гена приводят и к другим формам глазной патологии. Данные об обнаруженных геномных аномалиях, демонстрирующих ассоциации с глазной патологией, представлены в таблице.

В исследованной группе детей преимущественно наблюдались формы хромосомной патологии или CNV, приводящие к дисбалансу от двух до нескольких сот генов, среди которых выявлялись один или два гена, мутации которых приводят к глазной патологии (табл.). Однако встречались случаи геномных перестроек, не связанных с глазной патологией в сочетании с отдельными CNV, изменявших число

Таблица

Геномные аномалии и гены-кандидаты, ассоциированные с глазной патологией, у детей с врожденными пороками развития и нервно-психическими заболеваниями

Форма глазной патологии	Хромосомный участок и размер перестройки*	Число копий последовательностей ДНК	Гены-кандидаты
Страбизм	1p13. 1 (0. 014)	1	<i>VANGL1</i>
	4p16. 3 (3,712)	1	<i>PDE6B, FGFR3</i>
	9q21. 13 (0,558)	1	<i>ZFAND5</i>
	9q33. 2 (0. 023)	1	<i>MEGF9</i>
	14q24. 3 (0,268)	3	<i>CEH10</i>
Астигматизм	4q22. 1 (0,046)	3	<i>SPARCL1</i>
	9q21. 11 (0,007)	1	<i>PIP5K1B</i>
	12p12. 3 (0,118)	3	<i>PLEKHA5</i>
	16q22. 1 (0,1)	1	<i>CDH3</i>
	17q21. 31 (0,572)	4	<i>NSF</i>
Миопия	Xq28 (0,148)	0~1**	<i>PLXNB3</i>
	16q22. 1 (0,1)	1	<i>CDH3</i>
Атрофия/гипоплазия (дисков) зрительных нервов	17q11. 2 (0,512)	3	<i>ASIC2</i>
	1p36. 22 (0,065)	3	<i>SPSB1</i>
	1p32. 1p31. 1 (12,075)	1	<i>RPE65, SLC35D1</i>
	1q21. 1q21. 2 (1,920)	2~3**	<i>GJA8</i>
	4q31. 21 (0,062)	3	<i>GAB1</i>
	7q35q36. 3 (14,596)	1	<i>ASB10, SHH</i>
	9q31. 1	1	<i>ABCA1</i>
	11p15. 5 (1,346)	3	<i>IFITM1, CDHR5</i>
	11p15. 4 (0,294)	3	<i>CDKN1C</i>
	11q23. 3 (0,005)	1	<i>KMT2A</i>
	16q22. 1 (0,99)	1	<i>CDH3</i>
17q25. 3 (0,093)	1	<i>GPS1</i>	

Примечания:\* в млн пн; \*\* соматический мозаицизм.

копий последовательности ДНК генов-кандидатов, которые на основе биоинформатического анализа демонстрировали ассоциации с пороками и микроаномалиями развития, указанных в таблице. Примером последних могут служить случаи инtragenных CNV: вариации числа копий последовательностей ДНК генов *GPS1*, *KMT2A*, *GAB1*, *PIP5K1B*, *SPARCL1*, *MEGF9* и *VANGL1*. Данные случаи представляют особый интерес для исследований, посвященных поиску генов-кандидатов или «процессов-кандидатов» глазной патологии, поскольку представляют собой пример нарушения генных/геномных сетей (pathways), приводящего к глазной патологии. В целом, характерными особенностями генов, вариация числа копий которых была обнаружена в проведенном исследовании, являлись повышенная экспрессия в клетках сетчатки, участие в генных/геномных сетях регуляции транскрипции, передачи сигнала, аксонального наведения и регуляции запрограммированной клеточной гибели.

Следует также отметить, что в настоящей работе у двух детей были выявлены мозаичные CNV (делеция в участке Xq28; размер: примерно 150 тыс. пн) и хромосомная аномалия (дупликация в участке 1q21.1q21.2; размер: примерно 2 млн пн), несмотря на то, что методы, основанные на платформе агау CGH, являются малоэффективными для диагностики соматического (хромосомного) мозаицизма [4]. Это, по-видимому, связано с достаточно высоким содержанием аномальных клеток в исследуемых образцах. Тем не менее, агау CGH позволила только приблизительно оценить количество клеток с геномной перестройкой ( $\pm 20\%$ ). В связи с этим необходимо упомянуть, что для высокоэффективного определения соматического мозаицизма требуется применение технологий исследования хромосом в индивидуальных клетках (например, интерфазная флюоресцентная гибридизация *in situ* — FISH) [4].

В настоящей работе на примере анализа глазной патологии предложен способ решения ряда проблем медико-генетического консультирования, связанных со сложностью интерпретации CNV, выявленных с помощью высокоразрешающего полногеномного сканирования, и исключительной генетической гетерогенностью отдельных пороков и микроаномалий развития у детей. Применение биоинформатических технологий при полногеномном

сканировании позволяет проводить корреляции генотип-фенотип, на основе которых каждое изменение на молекулярном уровне может быть соотносено с соответствующим фенотипическим признаком. Это открывает новые возможности для персонализированной медицины, поскольку результаты подобных диагностических исследований являются основой для научно-обоснованной молекулярной терапии в каждом индивидуальном случае редких (орфанных) болезней.

Работа частично поддержана грантом Президента Российской Федерации (МД-4401. 2013. 7).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain, / I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova, T. Liehr [et al.] // *Hum Mol Genet.* - 2009. - №18(14). - P. 2656-2669.
2. High frequency of submicroscopic chromosomal deletions in patients with idiopathic congenital eye malformations / Balikova I., de Ravel T., Ayuso C. [et al.] // *Am J Ophthalmol.* — 2011. — №151(6). — P. 1087-1094.
3. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies / I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova, O. S. Kurinnaia [et al.] // *Mol Cytogenet.* — 2012. — № 5(1). — P. 46.
4. Molecular cytogenetic diagnosis and somatic genome variations, /S. G. Vorsanova, Y. B. Yurov, I. V. Soloviev [et al.] // *Curr Genomics.* — 2010. — №11 (6). — P. 440-446.
5. Partial monosomy 7q34-qter and 21pter-q22.13 due to cryptic unbalanced translocation t(7;21) but not monosomy of the whole chromosome 21: a case report plus review of the literature / S. G. Vorsanova, I. Y. Iourov, V. Y. Voinova-Ulas [et al.] // *Mol Cytogenet.* — 2008. — № 1. — P. 13.
6. Copy number and SNP arrays in clinical diagnostics, / C. P. Schaaf, J. Wiszniewska, A. L. Beaudet // *Annu Rev Genomics Hum Genet.* — 2011. — № 12. — P. 25-51.
7. Pitt-Hopkins Syndrome: intellectual disability due to loss of TCF4-regulated gene transcription / J. D. Sweatt // *Exp Mol Med.* — 2013. — №45. — P. 21.

Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б., Куріная О. С., Зеленова М. А., Воїнова В. Ю., Юрова М. Ю., Демидова І. А., Колотий А. Д., Кравець В. С., Коростельов С. А., Юров І. Ю.

**ЗАСТОСУВАННЯ СЕРІЙНОЇ ПОРІВНЯЛЬНОЇ ГЕНОМНОЇ ГІБРИДИЗАЦІЇ (ARRAY-CGH) ДЛЯ АНАЛІЗА ВАРІАЦІЙ ЧИСЛА КОПІЙ ПОСЛІДОВНОСТЕЙ ДНК (CNV) З МЕТОЮ ВИЗНАЧЕННЯ ПРИЧИН ОЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ ТА НЕРВОВО-ПСИХІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ**

**Резюме.** У даній роботі проведено дослідження асоціації геномних перебудов з широким спектром очної патології в групі дітей з вродженими вадами розвитку та нервово-психічними захворюваннями. Повногеномне сканування 100 пацієнтів із застосуванням високороздільної серійної порівняльної геномної гібридизації (array-CGH; роздільна здатність: не менше 1-10 тис. пн) та оригінального комплексу біоінформативних технологій дозволило виявити специфічні зміни генома у вигляді варіацій числа копій послідовностей ДНК (CNV) і хромосомних аномалій, що призводять до дисбалансу генів, які беруть участь у розвитку патології ока. На основі отриманих даних можна зробити висновок, що застосування повногеномного сканування з біоінформативним аналізом дозволяють виділяти специфічні гени/геномні мережі (pathways), порушення яких пов'язано не тільки із захворюванням, в цілому, але й з окремими фенотипічними проявами, зокрема (кореляція генотип-фенотип).

**Ключові слова:** очна патологія, повногеномне сканування, геном, ДНК, генотип, фенотип.

VORSANOVA S. G., YUROV Y. B., KURINNAIA O. S., ZELENОВА M. A., VOINOVA V. Y., YUROVA M. Y., DEMIDOVA I. A., KOLOTHI A. D., KRAVETS V. S., KOROSTELEV S. A., IOUROV I. Y.

**ARRAY CGH ANALYSIS OF COPY NUMBE VARIATIONS (CNV) CAUSING EYE MALFORMATIONS IN CHILDREN WITH CONGENITAL ANOMALIES AND NEUROPSYCHIATRIC DISEASES**

**Summary.** In the present work, we have studied the association between genomic rearrangements and eye malformations among children with congenital anomalies and neuropsychiatric diseases. Whole-genome scan of 100 patients by high-resolution array CGH (resolution: no lower than 1-10 kbp) and an original bioinformatic technology has allowed to discover specific genome changes manifesting as copy number variations (CNV) and chromosome aberrations leading to a disbalance of genes, which directly involved in the development of congenital eye malformations. Our data lead to a conclusion that application of whole-genome scan by array CGH and bioinformatics analysis provides for uncovering pathways associated not only with a disease, but also with specific phenotypic features (genotype-phenotype correlations).

**Key words:** congenital anomalies, whole-genome scan, genome, genotype, phenotype.

ЮРОВ И. Ю.<sup>1,2,3\*</sup>, ВОРСАНОВА С. Г.<sup>1,2,4</sup>, ЮРОВ Ю. Б.<sup>1,2,4</sup>

ФГБУ «Научный центр психического здоровья РАМН» Российской академии медицинских наук, Москва, Россия<sup>1</sup>

ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России», Москва, Россия<sup>2</sup>

Кафедра Медицинской Генетики ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва, Россия<sup>3</sup>

Московский городской психолого-педагогический университет, Москва, Россия<sup>4</sup>

\*Загородное шоссе 2, Москва 117152, Россия, Тел. +7 4959528990, ivan. iourov@gmail.com

## ГЕНОМНАЯ (ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ) МЕДИЦИНА РЕДКИХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Резюме** Развитие молекулярных и клеточных технологий привело к тому, что в настоящее время стало возможным охарактеризовать практически полностью весь спектр варибельности последовательностей ДНК индивидуального генома человека в норме и при наследственной патологии. В результате этих достижений были разработаны новые подходы к молекулярной диагностике и терапии многих редких наследственных заболеваний, диагностика которых ранее была невозможна. Практическое использование постгеномных технологий обеспечило научно-технический прорыв в области персонализированной медицины. Тем не менее, внедрение высокопроизводительных методов сканирования генома в практическую медицину связан с рядом сложностей, в первую очередь с интерпретацией массива геномных данных и координацией последовательных действий научно-исследовательского и медицинского персонала для обеспечения высокотехнологичной медицинской помощи. В настоящем сообщении описываются современные достижения геномной медицины в контексте их использования для пациентов с редкими наследственными (моногенными и хромосомными) заболеваниями. На основе собственного опыта практического использования постгеномных технологий были найдены оптимальные технологические и организационные решения для внедрения технологий сканирования генома в медицинскую практику. Благодаря разработке «дорожных карт» ведения пациента, основанных на использовании геномных и биоинформатических технологий, можно наладить взаимодействие различных учреждений медико-биологического и клинического профиля для эффективной диагностики и поиска оптимальных алгоритмов лечения для улучшения качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** геномная медицина, наследственные заболевания, сканирование

Анализ вариаций генома человека позволяет выявить ассоциации между клиническими признаками или состояниями с генными или хромосомными (субхромосомными) мутациями. Полногеномное сканирование и поиск клинически значимых вариаций (мутаций) генома — неотъемлемая часть идентификации факторов предрасположенности к комплексным (мультифакторным) заболеваниям, включая выявление роли факторов окружающей средой в этиологии и патогенезе заболевания. Помимо этого, наличие данных о варибельности генома позволяет не только определять причинно-следственную связь между генетическими изменениями и патологией, но также и выявлять индивидуальные особенности взаимодействия организма с лекарственными препаратами или биологически активными веществами, включая химические соединения, вызывающие зависимость.

В настоящее время геномные технологии являются научно-практической основой персонализированной или геномной медицины [15, 7]. Особое место в этой области медицинской генетики занимает изучение редких (орфанных) болезней. Это связано с тем, что оценка роли межиндивидуальной вари-

бельности генома в этиологии генетически обусловленных болезней приводит к важному выводу, согласно которому каждый случай заболевания или фенотипических особенностей, связанный с вариацией числа копий геномной ДНК, является в большинстве случаев уникальным. Это в корне меняет наше представление о понятии нозологии и эпидемиологии генетических болезней. Постгеномные технологии также позволяют выявлять ранее неизвестные формы заболевания, причём полученные данные несут не дескриптивный характер, а представляют собой подробное описание возможных молекулярных (геномных) нарушений, являющихся причиной или лежащих в основе патогенеза болезни. В результате генетического (геномного) анализа многие случаи недифференцированных (идиопатических) форм наследственной патологии после проведения геномного сканирования перестают являться таковыми из-за обнаружения крайне редких геномных перестроек, зачастую являющихся причиной болезни. В результате геномного сканирования удается определить генетические нарушения, приводящие к болезни, и многие недифференцированные формы наследственной патологии можно отнести к

орфанным или редким наследственным заболеванием. Методология персонифицированной (геномной) медицины также используется для выявления ранее неизвестных молекулярных и клеточных механизмов редких наследственных заболеваний, а также отдельных случаев мультифакторных заболеваний, например, психических болезней [2-5, 7-10, 14, 16, 17].

Использование технологии полногеномного сканирования в наших лабораториях продемонстрировало их эффективность для поиска генетических причин недифференцированных форм аутизма, умственной отсталости, врожденных пороков развития и эпилепсии в педиатрии и детской психиатрии [14]. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности данного подхода к определению патогенетических механизмов заболевания, которая может достигать 40-50 %, а в случае тяжелых форм умственной отсталости, ассоциированной с врожденными пороками развития, — до 70 % [2-4, 13, 14]. Следует отметить, что при изучении недифференцированных форм различной патологии и редких наследственных заболеваний, вариации генома обладают исключительным разнообразием, а их патологическое значение не всегда очевидно. Решить подобные сложные задачи поиска связи между патологией и вариациями генома позволяет использование биоинформатических технологий [14, 4, 10], которые дают возможность охарактеризовать широкий спектр молекулярных и клеточных процессов для выявления как причин заболевания в целом, так и отдельных симптомов в частности.

Полногеномное сканирование способствует идентификации патогенетических изменений, приводящих к аномальному функционированию различных систем организма. Тем не менее, этот комплекс технологий не может учитывать вариации генома непосредственно в индивидуальных клетках, как, например, при соматическом мозаицизме или геномной/хромосомной нестабильности. В каждой отдельной взятой клетке могут происходить аномальные генетические и эпигенетические процессы, не выявляемые в доступных для биопсии тканях [5, 8-11, 13, 16-18]. Например, в различных областях головного мозга наблюдаются крупные межклеточные вариации генома, затрагивающие от нескольких сот до тысячи генов, которые, как показано в серии оригинальных работ, являются одной из компонент каскада патологических процессов, отрицательно влияющих на клеточный гомеостаз при нервно-психических заболеваниях [5, 8-13, 16-19]. Нестабильность генома в соматических клетках разных тканей является результатом нарушения регуляции клеточного цикла, приводящего к увеличению популяции клеток с численными аномалиями хромосом (анеуплоидией) [12, 19]. Определение факторов, вызывающих генетическую нестабильность в соматических тканях, также проводится с помощью полногеномного сканирования

вместе с методами молекулярно-цитогенетического анализа интерфазных клеток. Сочетание этих методов позволяет персонифицированной медицине выйти на новый качественный уровень [2, 4, 10, 11, 12, 13, 18]. В результате подобных исследований выявляется цепочка молекулярных процессов, приводящих к патологии. Таким образом, можно обоснованно сделать вывод о том, что новейшие молекулярно-цитогенетические и биоинформатические технологии могут способствовать определению этиологии и патогенетических механизмов редких наследственных заболеваний, открывая новые возможности для поиска научно обоснованного лечения.

Информация, полученная при анализе генома с использованием высокоразрешающих методов его сканирования, необходима для дальнейшего прогресса исследований и практических действий в рамках парадигмы персонифицированной медицины [4, 6]. Помимо накопления новых данных относительно молекулярных и клеточных механизмов заболевания появляется возможность разработки индивидуальной терапии посредством экзогенного влияния как на таргетные молекулы, в частности, так и на метаболические процессы, в целом. В этом контексте необходимо подчеркнуть значимую роль биоинформатических технологий, позволяющих выделять из массива данных о вариабельности генома именно те количественные или качественные изменения последовательностей ДНК, которые обладают функциональными последствиями [2, 3, 4, 14]. Следовательно, наличие непосредственно технических возможностей проводить полногеномное сканирование не позволяет достичь заметного успеха в рамках персонифицированной медицины, сводя процедуру молекулярной диагностики к констатации факта наличия того или иного изменения последовательности ДНК, без дальнейшего анализа её эффекта на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях [2, 4, 6, 14]. Это, в свою очередь, приводит к невозможности разработки тактики индивидуальной терапии. Иными словами, игнорирование постгеномных и биоинформатических технологий в медицине приводит к тому, что молекулярная диагностика сводится лишь к выявлению причины заболевания, не позволяя создавать «дорожные карты» ведения пациента с целью улучшения качества и продолжительности его жизни. В довершение всего, медицинская помощь в данных условиях, основанная на стандартом алгоритме лечения без оценки патогенной роли определенных индивидуальных геномных вариаций, может привести к осложнениям заболевания или даже к отрицательным последствиям принятия непереносимых лекарственных препаратов.

Решение вышеуказанных проблем не требует исключительных мер. Поскольку современные технологии анализа генома (молекулярно-генетические и биоинформатические) позволяют определять

и оценивать вариации различных последовательностей геномной ДНК одновременно в нескольких образцах в сжатые сроки [6], нет необходимости для каждого учреждения медико-биологического профиля проведения технической части подобных исследований в полном объеме. Единый центр сбора и анализа информации об индивидуальных особенностях генома в данном случае является более эффективным для успешной деятельности в рамках трансляционной, персонафицированной и геномной медицины. Получив и обработав информацию об индивидуальных вариациях генома, соответствующий центр предоставляет данные персоналу учреждения, в которое обратился пациент, и совместными усилиями разрабатывает соответствующую «дорожную карту», включающую индивидуальную молекулярную (лекарственную) терапию, диету и/или другие формы терапевтического воздействия на организм. Объективные сложности в использовании такого организационного решения для обеспечения высокой эффективности применения полногеномного сканирования в медицинской практике заключаются в недостаточной информированности медицинского персонала, а также сравнительно небольшом количестве специалистов в области геномной медицины и обработки геномной информации в мире, в целом. Следует отметить, эти сложности могут быть преодолены в результате улучшения информированности и образовательной деятельности среди широкого круга специалистов клинического профиля, занимающихся изучением, диагностикой и лечением редких наследственных заболеваний.

Опыт наших лабораторий, частично описанный в работах [1, 2, 4, 14, 19] и основанный на молекулярно-цитогенетическом (полногеномном сканировании с использованием array CGH) и биоинформатическом анализе генома более 150 пациентов, указывает на то, что подобный подход к решению задач, поставленных в рамках персонафицированной (геномной) медицины, является наиболее удобным и способствует внедрению постгеномных технологий в повседневную диагностическую практику. Таким образом, суммируя данные, изложенные в настоящей работе, можно сделать вывод о том, что геномная (персонафицированная) медицина редких наследственных заболеваний является перспективным, активно развивающимся направлением в современных медико-биологических исследованиях, практическую и теоретическую ценность которых сложно переоценить. Дальнейшие практические достижения в области персонафицированной (геномной) медицины, скорее всего, будут связаны с развитием глубокого взаимодействия специалистов различных учреждений клинического и медико-биологического профиля, а также более активного внедрения полногеномного сканирования в сочетании с новейшими биоинформационными технологиями в практику медицинской генетики.

матическими технологиями в практику медицинской генетики.

Исследования в области геномной медицины редких наследственных заболеваний в лабораториях авторов проводятся при поддержке грантов Президента Российской Федерации (МД-4401. 2013. 7) и РФФИ (12-04-00215-а).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Геномные аномалии у детей с умственной отсталостью и аутизмом: использование технологии сравнительной геномной гибридизации на хромосомах *in situ* (HRCGH) и молекулярного кариотипирования на ДНК микроматрицах (array CGH) / С. Г. Ворсанова, И. Ю. Юров, О. С. Куринная [и др.] // Ж. Неврол Психиат им. С. С. Корсакова. — 2013. — №113(№8). — С. 46-49.
2. Нестабильность генома головного мозга: этиология, патогенез и новые биологические маркеры психических болезней / А. С. Тиганов, Ю. Б. Юров, С. Г. Ворсанова [и др.] // Вестник РАМН. — 2012; — №9. — С. 45-53.
3. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма, / С. Г. Ворсанова, Ю. Б. Юров, А. П. Сильванович [и др.] // Фундаментальные Исследования. — 2013. — № 4(2). — С. 356-367.
4. Юров И. Ю., Трансляционные молекулярно-генетические исследования аутизма / И. Ю. Юров, С. Г. Ворсанова, Ю. Б. Юров // Психиатрия. — 2013. — № 1(57). — С. 51-57.
5. Aneuploidy in the normal, Alzheimer's disease and ataxia-telangiectasia brain: differential expression and pathological meaning / I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova, T. Liehr [et al.] // *Neurobiol Dis.* — 2009. — № 34(2). — P. 212-220.
6. Barriers to integrating personalized medicine into clinical practice: a best-worst scaling choice experiment / M. Najafzadeh, L. D. Lynd, J. C. Davis [et al.] // *Genet Med.* — 2012. — № 14(5). — P. 520-526.
7. Iourov I. Y. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases / I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova, Y. B. Yurov // *Curr Genomics.* — 2008. — № 9(7). — P. 452-465.
8. Iourov I. Y. Chromosomal variation in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypotheses / I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova, Y. B. Yurov // *Int Rev Cytol.* — 2006. — № 249. — P. 143-191.
9. Iourov I. Y. Chromosomal mosaicism goes global / I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova, Y. B. Yurov // *Mol Cytogenet.* — 2008. — №1. — P. 26.
10. Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain / I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova, T. Liehr // *Hum Mol Genet.* — 2009. — № 18(14). — P. 2656-2669.
11. Iourov I. Y., Single cell genomics of the brain: focus on neuronal diversity and neuropsychiatric diseases



/ I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova, Y. B. Yurov YB // Curr Genomics. -2012. -№13(6). —P. 477-488.

12. Iourov I. Y. Somatic cell genomics of brain disorders: a new opportunity to clarify genetic-environmental interactions / I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova, Y. B. Yurov // Cytogenet Genome Res. — 2013. — №139(3). — P. 181-188.

13. Molecular cytogenetic diagnosis and somatic genome variations / S. G. Vorsanova, Y. B. Yurov, I. V. Soloviev [et al.] // Curr Genomics. — 2010. — № 11(6). — P. 440-446.

14. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies / I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova, O. S. Kurinnaia [et al.] // Mol Cytogenet. — 2012. — № 5(1). — P. 46.

15. Samani N. J., The personal genome — the future of personalised medicine? / N. J. Samani, M. Tomaszewski,

H. Schunkert // Lancet. — 2010. — № 375(9725). —P. 1497-1498.

16. The schizophrenia brain exhibits low-level aneuploidy involving chromosome 1 / Y. B. Yurov, I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova [et al.] // Schizophr Res. — 2008. —№ 98(1-3). — P. 139-147.

17. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy / Y. B. Yurov, S. G. Vorsanova, I. Y. Iourov [et al.] // J Med Genet. — 2007. — №44(8). — P. 521-525.

18. Vorsanova S. G., Human interphase chromosomes: a review of available molecular cytogenetic technologies / S. G. Vorsanova, Y. B. Yurov, I. Y. Iourov // Mol Cytogenet. — 2010. — №3. — P. 1.

19. Yurov Y. B. The DNA replication stress hypothesis of Alzheimer's disease / Y. B. Yurov, S. G. Vorsanova, I. Y. Iourov // The Scientific World Journal. — 2011. —№ 11. — P. 2602-2612.

ЮРОВ И. Ю., ВОРСАНОВА С. Г., ЮРОВ Ю. Б.

#### ГЕНОМНА (ПЕРСОНІФІКОВАНА) МЕДИЦИНА РІДКІСНИХ СПАДКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

**Резюме Розвиток** молекулярних та клітинних технологій призвело до того, що на сьогодні стало можливим охарактеризувати практично повністю весь спектр варіабельності послідовностей ДНК індивідуального генома людини в нормі та при спадковій патології. В результаті цих досягнень були розроблені нові підходи до молекулярної діагностики і терапії багатьох рідкісних спадкових хвороб, діагностика яких раніше була неможливою. Практичне використання постгеномних технологій забезпечило науково-технічний прорив в області персоналізованої медицини. Але, впровадження високороздільних методів сканування генома в практичну медицину пов'язане з рядом складностей, і, в першу чергу, з інтерпретацією маси геномних даних та координацією послідовних дій науково-дослідницького і медичного персоналу для забезпечення високотехнологічної медичної допомоги. В цьому повідомленні описуються сучасні досягнення геномної медицини в контексті їх використання що до пацієнтів з рідкісними спадковими (моногенними і хромосомними) захворюваннями. На основі власного досвіду практичного використання постгеномних технологій були знайдені оптимальні технологічні та організаційні рішення для впровадження технологій сканування генома в медичну практику. Завдяки розробці "дорожніх карт" ведення пацієнта, що ґрунтуються на використанні геномних та біоінформативних технологій, можна налагодити взаємодію різних установ медико-біологічного і клінічного профілю для ефективної діагностики та пошуку оптимальних алгоритмів лікування для покращення якості життя пацієнтів.

**Ключові слова:** геномна медицина, спадкові захворювання, сканування

IOUROV I. Y., VORSANOVA S. G., YUROV Y. B.

#### GENOMIC (PERSONALIZED) MEDICINE OF RARE HEREDITARY DISEASES

**Summary** The development of molecular and cellular technologies has provided for a rapid characterization of almost the whole spectrum of individual genome variability. As a result, a breakthrough in the field of personalized medicine was granted allowing to develop new approaches towards molecular diagnosis and therapies in rare diseases. However, the introduction of high-resolution whole-genome scan technologies meets a number of difficulties, among which the interpretation of genomic data and coordination of physicians for providing the care by the high-tech medical services. Here, current achievements in genome medicine in context of the applications for improvement of life quality among patients suffering from rare hereditary diseases are described. In addition, according to own experience, optimized technological and organizational solutions for using effectively whole-genome scan in medical practice are proposed. They include the interaction between different distanced clinical and biomedical facilities, introducing bioinformatic technologies and developing the road maps for increasing the health/life-span.

**Key words:** genome medicine, rare hereditary diseases, whole-genome scan

ЮРОВ И. Ю. <sup>1,2,3\*</sup>, ЗЕЛЕНОВА М. А. <sup>1</sup>, КУРИННАЯ О. С. <sup>1,2,4</sup>, КОРОСТЕЛЕВ С. А. <sup>5</sup>, ЮРОВ Ю. Б. <sup>1,2,4</sup>,  
ВОРСАНОВА С. Г. <sup>1,2,4</sup>

ФГБУ «Научный центр психического здоровья РАМН» Российской академии медицинских наук,  
Москва, Россия<sup>1</sup>

ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России», Москва, Россия<sup>2</sup>

Кафедра Медицинской Генетики ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва, Россия<sup>3</sup>

Московский городской психолого-педагогический университет, Москва, Россия<sup>4</sup>

Лаборатория молекулярной патологии ООО «Геномед», Москва, Россия<sup>5</sup>

\*Загородное шоссе 2, Москва 117152, Россия, Тел. +7 4959528990, svorsanova@mail.ru, ivan. iourov@gmail.com

## ИНТРАГЕННАЯ ДЕЛЕЦИЯ STL КАК ФАКТОР ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ОЖИРЕНИЮ У ДЕТЕЙ ПРИ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, СВЯЗАННЫХ С ГЕНОМНЫМИ АНОМАЛИЯМИ

**Резюме** В ходе исследования 75 детей с умственной отсталостью, аутизмом, эпилепсией и/или врожденными пороками развития с использованием высокоразрешающей серийной сравнительной геномной гибридизации (array-CGH; разрешение: не менее 1-10 тыс. пн) и оригинального комплекса биоинформатических технологий у двух детей с ожирением были обнаружены делеции гена STL. Биоинформатический анализ показал, что в делетированном участке локализовано однонуклеотидное полиморфное изменение последовательности ДНК (SNP) — rs812995 (геномная локализация — chr6:125239797), ассоциированное с вариабельностью индекса массы тела и окружностью талии. Учитывая корреляции генотип-фенотип, полученные с помощью оригинального биоинформатического алгоритма анализа, был сделан вывод о том, что инtragenные делеции STL связаны с фактором предрасположенности к ожирению у детей при редких (орфанных) заболеваниях, связанных с геномной патологией.

**Ключевые слова:** геномная гибридизация, делеции, ожирение.

### ВВЕДЕНИЕ

Вариации числа копий последовательностей ДНК (CNV) рассматриваются в качестве значимого фактора предрасположенности к ожирению. В ряде работ, выполненных с использованием полногеномного сканирования высокого разрешения, было показано, что делеции и дубликации, проявляющиеся на субмикроскопическом уровне, вносят существенный вклад в генетическую этиологию этого мультифакторного заболевания в позднем и раннем возрасте [2, 5]. Однако, несмотря на значительные успехи в выявлении ассоциаций между CNV и ожирением, существует проблема воспроизведения ранее полученных данных. Преодоление подобных сложностей для определения генетических нарушений, связанных с патогенезом мультифакторных заболеваний, по-видимому, требует дополнительных исследований как в группе индивидуумов с соответствующим клиническим диагнозом без выраженных дополнительных пороков развития, так и среди детей, у которых ожирение является сопутствующим признаком к основным клиническим характеристикам. Определенно, подобные исследования требуют не только применения методов высокоразрешающего скани-

рования генома (например, SNP/олигонуклеотидной серийной сравнительной геномной гибридизации — array CGH), но также и использования биоинформатических технологий для оценки патогенности геномных перестроек и, как следствие, установления более достоверных ассоциаций [6]. Особый интерес в данном контексте, несомненно, представляют CNV, затрагивающие одни и те же геномные локусы у разных индивидуумов с ожирением.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе проводилось исследование 75 детей с умственной отсталостью, аутизмом, эпилепсией и/или врожденными пороками развития с использованием высокоразрешающей SNP/олигонуклеотидной array-CGH (разрешение: примерно 1 тыс. пн) на платформе Affymetrix (2. 7M), согласно общепринятому протоколу мечения, гибридизации и детекции [6]. Полученные массивы данных полногеномного сканирования обрабатывались с использованием оригинальной биоинформатической технологии, представляющей собой анализ более 20 геномных, эпигенетических (транскриптомных) и протеомных баз данных [4, 6].

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ  
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В ходе исследования 75 детей с нервно-психическими заболеваниями и врожденными пороками развития с помощью высокоразрешающей SNP/олигонуклеотидной агау-CGH у двух детей с ожирением были обнаружены делеции гена STL, расположенного в участке 6q22.31. Биоинформатический анализ в обоих случаях показал, что делеция затронула шестой экзон и интронную последовательность ДНК, в которой локализовано однонуклеотидное полиморфное изменение последовательности ДНК (SNP) — rs812995 (геномная локализация: chr6:125239797). В одном случае делеция составила 9,425 тыс. пн, а во втором — 9,31 тыс. пн (см рисунок). Ранее также было показано, что rs812995 ассоциирован с вариабельностью индекса массы тела и окружностью талии в ходе полногеномного анализа нескольких независимых больших выборок пациентов с различными мультифакторными заболеваниями [3].

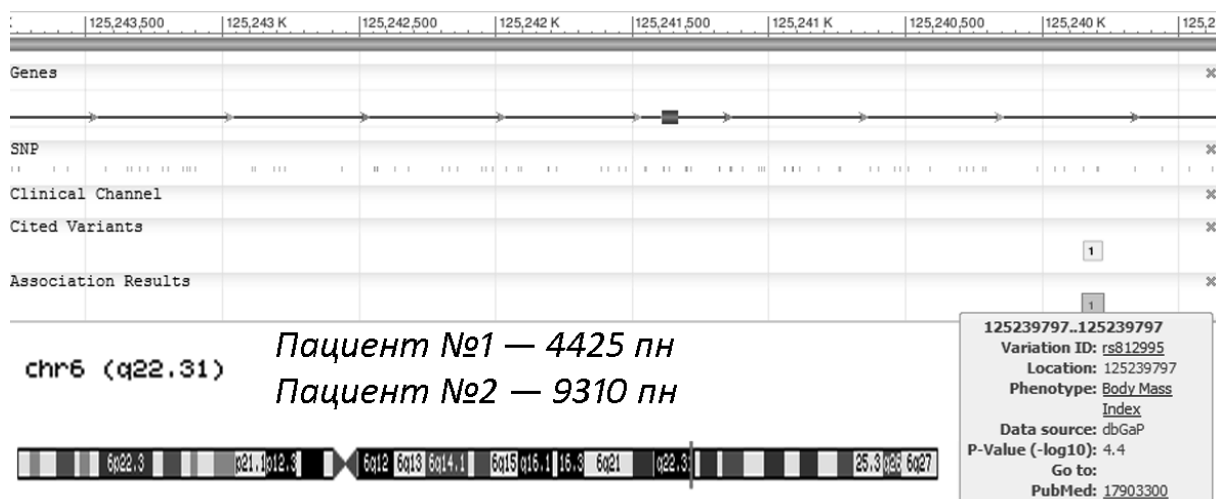
До настоящего времени функции гена STL остаются практически неизвестными. Ген был картирован и охарактеризован молекулярно-генетически при анализе сбалансированной транслокации в малигнизированной клеточной линии [1, 7]. Это затрудняло дальнейший анализ патогенности обнаруженных инtragenных CNV. Следовательно, необходимо определение корреляций генотип-фенотип для исключения ассоциации других геномных вариаций с ожирением у этих детей. В нашем случае менее крупной делеции выявлены CNV (делеции хромосомных участков 1q23.3 и 9p13.2), связанные с умственной отсталостью и врожденными пороками развития, но не с ожирением. Во втором случае наблюдалась делеция участка 15q11.2q13.1 размером примерно 6 млн

пн, не затронувшая гены, ассоциированные с ожирением при микроделеционных синдромах и болезнях импринтинга, связанных с генетическими/эпигенетическими мутациями в этом хромосомном участке (например, синдром Прадера-Вилли). Учитывая данные SNP/олигонуклеотидной агау-CGH и биоинформатического анализа, наличие хромосомных аномалий в этих случаях, а также ассоциацию между rs812995 и антропометрическими параметрам, имеющими критическое значение для характеристики ожирения, патогенность CNV можно считать доказанной [3]. Таким образом, нами экспериментально обосновано предположение о том, что инtragenные делеции STL могут представлять собой фактор предрасположенности к ожирению у детей. В заключение следует отметить, что до настоящего времени ни CNV, затрагивающие ген STL, ни точковые мутации в последовательности ДНК этого гена с ожирением не ассоциировались.

Работа частично поддержана грантом Президента Российской Федерации (МД-4401. 2013. 7).

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. A t(6;12)(q23;p13) results in the fusion of ETV6 to a novel gene, STL, in a B-cell ALL cell line / Y. Suto, Y. Sato, S. D. Smith [et al.] / Genes Chromosomes Cancer. — 1997. — Vol. 18, №4. — P. 254-268.
2. A genome-wide study reveals copy number variants exclusive to childhood obesity cases / J. T. Glessner, J. P. Bra-dfield, K. Wang [et al.] // Am J Hum Genet. — 2010. — Vol. 87, № 5. — P. 661-666.
3. Genome-wide association to body mass index and waist circumference: the Framingham Heart Study 100K project / C. S. Fox, N. Heard-Costa, L. A. Cupples [et al.] // BMC Med Genet. — 2007. — № 8 Suppl 1. — S. 18.



**Рис.** Схематическое изображение геномной (хромосомной) локализации и размера инtragenной делеции STL и SNP (rs812995), ассоциированных с вариабельностью индекса массы тела и окружностью талии.

4. Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain / I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova, T. Liehr [et al. ] // Hum Mol Genet. – 2009. – Vol. 18, № 14. – P. 2656-2669.

5. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity / E. G. Bochukova, N. Huang, J. Keogh // Nature. – 2010. – Vol. 463 (7281). – P. 666-670.

6. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies / I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova, O. S. Kurinnaia // Mol Cytogenet. – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 46.

7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7955>

ЮРОВ І. Ю., ЗЕЛЕНОВА М. А., КУРИННА О. С., КОРОСТЕЛЬОВ С. А., ЮРОВ Ю. Б., ВОРСАНОВА С. Г.

### ІНТРАГЕННА ДЕЛЕЦІЯ *STL* ЯК ФАКТОР СХИЛЬНОСТІ ДО ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ ПРИ РІДКІСНИХ ХВОРОБАХ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ГЕНОМНИМИ АНОМАЛІЯМИ

**Резюме.** В ході дослідження 75 дітей з розумовою відсталістю, аутизмом, епілепсією та/або вродженими вадами розвитку з використанням високороздільної серійної порівняльної геномної гібридизації (array-CGH; роздільна здатність: не менше 1-10 тис. пн) і оригінального комплексу біоінформативних технологій у двох дітей з ожирінням були виявлені делеції гена *STL*. Біоінформативний аналіз показав, що на делетованій ділянці локалізована однонуклеотидна поліморфна зміна послідовності ДНК (SNP) — *rs812995* (геномна локалізація — *chr6:125239797*), асоційована з варіабельністю індекса маси тіла та окружністю талії. Враховуючи кореляції генотип-фенотип, отримані за допомогою оригінального біоінформативного алгоритму аналізу, був зроблений висновок про те, що інтрагенні делеції *STL* пов'язані з фактором схильності до ожиріння у дітей при рідкісних (орфанних) захворюваннях, зв'язаних з геномною патологією.

**Ключові слова:** геномна гібридизація, делеції, ожиріння

IOUROV I. Y., ZELENOMA M. A., KURINNAIA O. S., KOROSTELEV S. A., YUROV Y. B., VORSANOVA S. G.

### INTRAGENIC *STL* DELETION AS A SUSCEPTIBILITY FACTOR FOR CHILDHOOD OBESITY IN RARE DISEASES ASSOCIATED WITH GENOMIC ANOMALIES

**Summary** During the study of 75 children with intellectual disability, autism, epilepsy and/or congenital malformations by high-resolution array CGH (resolution: no lower than 1-10 kbp) and an original bioinformatic algorithm, two children have exhibited deletions of *STL* gene. Bioinformatic analysis showed that the deleted regions harbor a SNP — *rs812995* (genomic localization: 6q22. 31, 125239797) associated with variability of body mass index and waist circumference. Taking into account genotype-phenotype correlations obtained by original bioinformatics algorithm, it has been concluded that intragenic *STL* deletions can be a susceptibility factor for childhood obesity in addition to genomic pathology causative for rare diseases.

**Key words:** array CGH, deletions, obesity.

ЮРОВ Ю. Б.<sup>1,2,3\*</sup>, ВОРСАНОВА С. Г.<sup>1,2,3</sup>, КОЛОТИЙ А. Д.<sup>1,2</sup>, ЮРОВ И. Ю.<sup>1,2,4\*</sup>

ФГБУ «Научный центр психического здоровья РАМН» Российской академии медицинских наук, Москва, Россия<sup>1</sup>

ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России», Москва, Россия<sup>2</sup>

Московский городской психолого-педагогический университет, Москва, Россия<sup>3</sup>

Кафедра Медицинской Генетики ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва, Россия<sup>4</sup>

\*Загородное шоссе 2, Москва 117152, Россия, Тел. +7 4959528990,

y\_yurov@yahoo.com; ivan. iourov@gmail.com

## МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ И ЭНДОГЕННОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ ПРИ АТАКСИИ-ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИИ

**Резюме** Атаксия-телеангиэктазия (АТ) — редкое моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся хромосомной нестабильностью, которое является прототипом для изучения генетически обусловленных форм нейродегенерации, иммунодефицита и онкологических болезней. С помощью высокоразрешающих молекулярно-цитогенетических методов, позволяющих исследовать структурные и численные аномалии интерфазных хромосом в неделящихся клетках, и биоинформатических технологий, были исследованы аутопсийные образцы головного мозга индивидуумов с данным заболеванием. В результате было показано, что при АТ нейродегенерация обусловлена специфическими формами геномной нестабильности в клетках головного мозга (преимущественно глии), ограниченной клетками мозжечка. Особый интерес представлял тот факт, что увеличение числа клеток с хромосомной нестабильностью соответствовало менее тяжелому течению болезни и большей продолжительности жизни больных с АТ. Данные молекулярно-нейроцитогенетических исследований свидетельствуют о том, что хромосомная нестабильность в тканях головного мозга приводят не к малигнизации, а к нейродегенерации. Более того, феномен восполнения числа клеток в дегенерирующем мозжечке за счет увеличения числа аномальных глиальных клеток является ранее неизвестным механизмом эндогенной нейропротекции при АТ.

**Ключевые слова:** атаксия-телеангиэктазия, хромосомная нестабильность, нейродегенерация.

Нестабильность генома представляет собой один из наиболее вероятных механизмов нервных и психических заболеваний, сопровождающихся как нарушением функциональной активности клеток головного мозга, так и нейродегенерацией [2]. Среди болезней, ассоциированных с соматическими вариациями генома в различных отделах головного мозга, особое место занимает атаксия-телеангиэктазия (АТ), которая представляет собой редкий моногенный аутосомно-рецессивный синдром, характеризующийся мозжечковой нейродегенерацией, иммунодефицитом, предрасположенностью к онкологическим заболеваниям, бесплодием и окулокутанной телеангиэктазией. Мутации в гене *ATM*, регулирующие стабильность генома, клеточный цикл и запрограммированную гибель клеток, приводят к АТ, обладающей парадоксальной особенностью: геномная нестабильность предположительно наблюдается во всех клетках организма, но вызывает патологические изменения в виде дегенеративных процессов в мозжечке, и они ограничены только этим отделом головного мозга [1]. Предполагается, что решение этого парадокса позволит определить ранее неизвестные клеточные механизмы, которые характерны не только для этого редкого синдрома, но и для других нейродегенеративных заболеваний, при которых поражаются специфические отделы головного мозга [4, 5].

В ходе анализа аутопсийных образцов различных областей головного мозга пациентов с АТ с использованием методов интерфазной цитогенетики для выявления хромосом в неделящихся нервных клетках было обнаружено, что в тканях головного мозга при АТ хромосомная нестабильность в виде анеуплоидии поражает до 50 % клеток головного мозга [3, 6]. Однако в клетках мозжечка выявляется специфическая форма хромосомной патологии, представляющая собой разрывы определенных локусов хромосом 7, 14 и X, в значительной степени характерных для геномной нестабильности, выявляемой в лимфоцитах периферической крови, т. е. клетках иммунной системы. Помимо этого, увеличение числа клеток мозжечка с нестабильностью хромосом у индивидуумов с АТ положительно коррелировало с возрастом [5]. Другой характерной особенностью хромосомной нестабильности в клетках головного мозга при АТ, выявленной с помощью сочетания молекулярно-цитогенетических и иммуноцитохимических методов, было преобладание аномальных клеток глиального происхождения, негативных на нейронные антитела Neu-N [5, 6]. Это позволило предположить, что увеличение числа клеток в дегенерирующем мозжечке при АТ и замедление нейродегенерации происходит за счет ранее неизвестного протекционного механизма восполнения клеточных популяций в головном

мозге путем миграции недифференцированных стволовых клеток крови или активации микроглии [1, 2]. Вероятно, именно этот процесс и следует рассматривать как причину увеличения числа клеток с хромосомной патологией в мозжечке в зависимости от возраста. По-видимому, способность к эндогенной нейропротекции опосредована увеличением числа клеток с повышенным уровнем хромосомной/геномной нестабильности в дегенерирующем мозжечке, которое является подобием ингибитора нейродегенерации.

Важно отметить, что геномная нестабильность в нервных клетках, ведущая к соматическому (генетическому) мозаицизму головного мозга, может наблюдаться и при заболеваниях, причиной которых служат вариации числа копий последовательностей ДНК, при условии, если они нарушают дозу генов, участвующих в сетях (pathways) регуляции клеточного цикла, репарации/репликации ДНК и запрограммированной клеточной гибели [7]. Следовательно, исследования постмортальных образцов тканей мозжечка индивидуумов с АТ являются важными для понимания механизмов нейродегенерации, связанных с феноменом соматической анеуплоидии или «незлокачественной» формы геномной нестабильности. Это становится особо актуальным, принимая во внимание, что в других тканях соответствующие соматические вариации генома также встречаются, но их ассоциации с тканеспецифическими патологическими процессами фактически не изучены [8].

Наиболее вероятной причиной возникновения нестабильности в клетках головного мозга при АТ (мутация гена *ATM*) является аккумуляция соматических мутаций в периоды раннего эмбриогенеза за счет нарушения процессов репарации/репликации ДНК, регуляции клеточного цикла и отсутствия запрограммированной гибели аномальных клеток [9]. Предположительно, исходя из того, что данные процессы могут быть стимулированы или ингибированы посредством экзогенных воздействий, возможна разработка методов молекулярной терапии на самых ранних этапах онтогенеза при этом редком нейродегенеративном заболевании [10]. Таким образом, обнаруженные в настоящей работе новые генетические механизмы нейродегенерации и эндогенной нейропротекции позволяют по-иному взглянуть на молекулярные и клеточные процессы при АТ, которые, по-видимому, также актуальны и для других редких заболеваний центральной нервной системы. Учитывая возможность потенциального нейропротективного эффекта восполнения клеточных популяций в дегенерирующих отделах мозга за счет миграции клеток крови или пролиферации глиальных (микро-

глиальных) клеток, можно предложить новые виды молекулярно-клеточной терапии редких нейродегенеративных болезней.

Исследования механизмов редких заболеваний в наших лабораториях частично поддержана грантом Президента Российской Федерации (МД-4401.2013.7) и РФФИ (12-04-00215-а).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Генетические парадоксы нейродегенерации при атаксии-телеангиэктазии (синдром Луи-Бар). / Ю. Б. Юров, С. Г. Ворсанова, М. К. Тагирова, И. Ю. Юров // *Фундаментальные Исследования*. — 2013. — № 1(2) — P. 315-326.
2. Нестабильность генома головного мозга: этиология, патогенез и новые биологические маркеры психических болезней. / А. С. Тиганов, Ю. Б. Юров, С. Г. Ворсанова, И. Ю. Юров // *Вестник РАМН*. — 2012. — № 9. — P. 45-53.
3. Aneuploidy in the normal, Alzheimer's disease and ataxia-telangiectasia brain: differential expression and pathological meaning. / I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova, T. Liehr, Y. B. Yurov // *Neurobiol Dis*. — 2009. — Vol. 34. № 2. — P. 212-220.
4. Iourov I. Y., Chromosomal variation in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypotheses. / I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova, Y. B. Yurov // *Int. Rev. Cytol.* — 2006. — № 249. — P. 143-191.
5. Iourov I. Y., Ataxia telangiectasia paradox can be explained by chromosome instability at the subtissue level. / I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova, Y. B. Yurov // *Med. Hypotheses*. — 2007. — № 68(3). — P. 716.
6. Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain. / I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova, T. Liehr [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* — 2009. — № 18(14). — P. 2656-2669.
7. Somatic cell genomics of brain disorders: a new opportunity to clarify genetic-environmental interactions. / I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova, Y. B. Yurov // *Cytogenet. Genome. Res.* — 2013. — Vol. 139, № 3. — P. 181-188.
8. Vorsanova S. G., Human interphase chromosomes: a review of available molecular cytogenetic technologies. / S. G. Vorsanova, Y. B. Yurov, I. Y. Iourov // *Mol. Cytogenet.* — 2010. — № 3. — P. 1
9. Yurov Y. B., Ontogenetic variation of the human genome. / Y. B. Yurov, S. G. Vorsanova, I. Y. Iourov // *Curr Genomics*. — 2010. — Vol. 11, № 6. — P. 420-425.
10. Yurov Y. B., Neurodegeneration mediated by chromosome instability suggests changes in strategy for therapy development in ataxia-telangiectasia. / Y. B. Yurov, I. Y. Iourov, S. G. Vorsanova // *Med Hypotheses*. — 2009. — Vol. 73, № 6. — P. 1075-1076.

ЮРОВ Ю. Б., ВОРСАНОВА С. Г., КОЛОТІЙ А. Д., ЮРОВ І. Ю.

### МЕХАНІЗМИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЇ ТА ЕНДОГЕННОЇ НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ ПРИ АТАКСІЇ-ТЕЛЕАНГІЕКТАЗІЇ

**Резюме** Атаксія-телеангіектазія (АТ) — рідкісне моногенне аутосомно-рецесивне захворювання, що характеризується хромосомною нестабільністю, яке є прототипом для вивчення генетично обумовлених форм нейродегенерації, імунodefіциту та онкологічних хвороб. За допомогою високороздільних молекулярно-цитогенетичних методів, що дозволяють дослідити структурні та чисельні аномалії інтерфазних хромосом в клітинах, які не діляться, та біоінформативних технологій були досліджені аутопсійні зразки головного мозку індивідумів з даною хворобою. В результаті було показано, що при АТ нейродегенерація обумовлена специфічними формами геномної нестабільності в клітинах головного мозку (переважно глії), обмеженої клітинами мозочка. Особливо цікавим був той факт, що збільшення числа клітин з хромосомною нестабільністю відповідало менш тяжкому перебігу хвороби та більшій тривалості життя хворих з АТ. Дані молекулярно-нейроцитогенетичних досліджень свідчать про те, що хромосомна нестабільність в тканинах головного мозку призводить не до малігнізації, а до нейродегенерації. Більш того, феномен поповнення числа клітин в дегенеруючому мозочку за рахунок збільшення числа аномальних гліальних клітин є раніше не відомим механізмом ендогенної нейропротекції при АТ.

**Ключові слова:** атаксія-телеангіектазія, хромосомна нестабільність, нейродегенерація

YUROV Y. B., VORSANOVA S. G., KOLOTII A. D., IOUROV I. Y.

### MECHANISMS OF NEURODEGENERATION AND ENDOGENOUS NEUROPROTECTION IN ATAXIA TELANGIECTASIA

**Summary** Ataxia telangiectasia (AT) is a rare monogenic and chromosome instability disease, which is prototypic disorder to study genetically mediated forms of neurodegeneration, immunodeficiency and cancer. By high-resolution molecular cytogenetic techniques, allowing studying structural and numerical changes of interphase chromosomes in non-dividing cells, and bioinformatics technologies, AT brain samples were evaluated. As a result, AT neurodegeneration is mediated by specific genomic instability in neural cells (predominantly glial cells) confined to the cerebellum. Specifically, the increase of the instability corresponded to less severe disease manifestation and the prolonged lifespan. The data of molecular neurocytogenetic studies suggests that genome/chromosome instability in the AT brain do not lead to cancer, but result into the neurodegeneration. Moreover, the phenomenon of abnormal cell number increase in degenerating cerebellum is a previously unknown mechanism of endogenous neuroprotection in AT.

**Key words:** ataxia telangiectasia, chromosome instability neurodegeneration

ГРЕЧАНІНА О. Я.<sup>1,2,3</sup>, РУБІНСЬКА Н. В.<sup>1</sup>, ТКАЧОВА Т. М.<sup>1</sup>, ДВОРНІЧЕНКО Н. С.<sup>1</sup>, ІВАНОВА І. Б.<sup>1,3</sup>,  
КВІТЧАТА Н. М.<sup>1</sup>, МОЛОДАН Л. В.<sup>1,2,3</sup>

*Харківський спеціалізований медико-генетичний Центр<sup>1</sup>, м. Харків, Україна  
Харківський Державний медичний університет, кафедра медичної генетики<sup>2</sup>, м. Харків, Україна  
Український Інститут клінічної генетики ХНМУ<sup>3</sup>, м. Харків, Україна*

## ЗІСТАВЛЕННЯ ФЕНОТИПОВИХ ТА КЛІНІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОМОСОМНИМ ПОЛІМОРФІЗМОМ

**Резюме.** У роботі відображені результати цитогенетичних досліджень і клініко-генеалогічного аналізу пацієнтів – носіїв одного з варіантів хромосомного поліморфізму. Отримані дані підкреслюють доцільність відокремлення в групу ризику носіїв хромосомного поліморфізму.

**Ключові слова:** каріотип, гетерохроматин, фенотип, хромосомний поліморфізм, дизморфії.

### ВСТУП

На сьогодні спадкова патологія і хромосомні хвороби як її частина стали невід'ємною від загальної медицини. Понад 25 % усіх генних і хромосомних хвороб починають формуватися внутрішньоутробно. 99 % зигот із хромосомними порушеннями елімінуються, 1:150 дітей народжується з хромосомною хворобою. Хромосомна патологія супроводжується дисбалансом хромосомного матеріалу і проявляється специфічними фенотиповими порушеннями [1-3, 7].

Усе більше і більше уваги привертають до себе такі форми хромосомної патології, що перебувають на межі норми і не супроводжуються, на загальноприйняттю думку, вираженими фенотиповими проявами. У популяції в 4–9 % індивідів може бути наявною одна з хромосом, 1, 9 чи 16 з дуже великим прицентромірним С-блоком гетерохроматину (ГХ) [2, 17]. Різні варіанти хромосом зустрічаються в нормальній популяції із частотою у 1 % та вище. [4] Разом з тим, усе частіше з'являються вказівки [4, 5, 8, 9] на те, що збільшення ГХ у деяких групах хворих зустрічається частіше і супроводжується фенотиповими змінами. Це відноситься насамперед до подружніх пар з порушенням репродуктивної функції, до дітей із затримкою психомоторного розвитку, уродженими вадами розвитку [6].

Використання методів диференціального фарбування, що виявляють структурний гетерохроматин, показало, що всі хромосоми, що містять блоки гетерохроматину, тобто практично всі хромосоми людини, варіабельні, і ступінь варіабельності пов'язана з кількістю, надмолекулярною організацією ДНК і властивостями гетерохроматину, що утримується в даній хромосомі. Іншими словами, кожна хромосома існує в нормальній популяції в багатьох різних варіантах. Сполучення цих варіантів створює широкий поліморфізм хромосомних наборів. Вже в середині 70-х років стало ясным, що, якщо враховувати варіабельність структури, розмірів і властивостей ГР кож-

ної хромосоми в наборі, то навряд чи знайдуться два індивідууми з однаковими хромосомними наборами; практично хромосомний набір кожної людини унікальний. Виключення складають тільки монозиготні близнюки [6].

Серед ряду важливих питань, що постають перед дослідниками проблеми поліморфізму ГР у хромосомах людини, слід зазначити два: 1) з'ясування, які варіанти хромосом і з якою частотою зустрічаються в даній досліджуваній популяції; 2) з'ясування тієї межі в розмірах, структурі і властивостях ГР визначених варіантів хромосом або їхніх сполучень, що обумовлює перехід від норми до патології.

Важливий розділ сучасної медичної цитогенетики складають дослідження хромосомного поліморфізму як однієї з можливих причин множинних уроджених аномалій і вад розвитку. Відомо, що збільшення навколоцентромерного гетерохроматину хромосом 1, 9, 16 і Y зустрічається у загальній популяції (до 4 % випадків), і наявність такого варіанту може не відображатися на фенотипі. Однак визначено групи ризику, у яких збільшення гетерохроматинових блоків спостерігають частіше. Це насамперед подружні пари з порушенням репродуктивної функції, а також діти з затримкою психомоторного розвитку й уродженими вадами розвитку органів. У цих двох групах частота індивідуумів із хромосомними варіантами складає до 20 %. У літературі є також дані про хромосомні варіанти при різних екологічних впливах. В усіх випадках передбачається селективна цінність С-гетерохроматину для адаптації людини до деяких екстремальних факторів навколишнього середовища (гіпоксії, холоду, радіоактивних речовин, солей важких металів та ін.) [7, 8, 9]. Варіанти 1qh+ і 9qh+ частіше за інші екстремальні варіанти супроводжують спонтанні аборти і народження дітей з вадами розвитку. Поступово накопичується інформація про те, що екстремальні варіанти 1qh+ і 9qh+ можуть служити причиною дефектів розвитку, можливо, в умовах спе-



цифічного генного оточення. Існують дані, що в носіїв великих С-сегментів аномальне протікання вагітності приймає тим більше важкі форми, чим більш великі ГР, присутні в хромосомах.

Є вказівки на те, що надмірне нагромадження гетерохроматину хромосоми Y має негативні наслідки. При цьому страждають дві найбільш чутливі ланки в онтогенезі людини – ембріональний розвиток і становлення вищих форм нервової діяльності, що пов'язані із психікою і соціальною поведінкою людини. Найбільш переконливо показаний вплив довгої хромосоми Y батька на частоту спонтанних абортів.

Слід також зазначити, що доведений факт спадковості більшості хромосомних варіантів. Обговорювалися також дані про кодомінантне успадкування варіантів 1qh+, 9qh+ і 16qh+. Разом з тим деякі дослідники дотримуються думки про можливість утворення різних варіантів С-гетерохроматину *de novo*. Розходжень по статі у варіабельності С-гетерохроматину хромосом не виявлено. Існує думка про те, що екстремальні варіанти ГР можуть впливати на функціонування генів, активних у ембріогенезі. Припущення про те, що ембріоспецифічні гени можуть знаходитися в ГР хромосом і бути неактивними в постнатальному періоді, не раз висловлювалося різними групами дослідників.

Актуальною є також проблема супутникового поліморфізму. Акроцентричні хромосоми містять супутники, короткі плечі хромосом 13, 14, 15, 21, 22 виявляють високу міжхромосомну варіабельність. У деяких випадках спостерігаються подвійні (тандемні) супутники.

В останні роки в ході цитогенетичних досліджень у ХСМГЦ виявляються пацієнти з хромосомним поліморфізмом. Великий фактичний матеріал дозволяє провести зіставлення клінічного фенотипу хвороби з цитогенетичними змінами (фенокаріотипічні кореляції).

Метою роботи було вивчення характеру хромосомного поліморфізму серед пацієнтів Центру; пошук корелятивного зв'язку між окремими варіантами хромосомного поліморфізму та клініко-фенотиповими характеристиками.

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для вивчення стану каріотипу пацієнтів було проведено цитогенетичне дослідження 106 осіб методом культивування лімфоцитів периферійної крові із застосуванням диференційних С- і G-фарбувань. Дослідження проводилося на базі ХСМГЦ. Контрольну групу склали 50 осіб з нормальним каріотипом (46, XX і 46, XY). Діагностичну групу склали 56 осіб, у яких були виявлені варіанти хромосомного поліморфізму. У пацієнтів з цих двох груп був проведений клініко-генеалогічний аналіз, проаналізовані фенотипічні особливості, аномалії і вади розвитку. Пре-

парати метафазних хромосом аналізувалися за допомогою системи Cires фірми Zeizz (Germany).

Отримані результати були оброблені методом  $\chi^2$

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході цитогенетичного обстеження родин з обтяженим генетичним анамнезом було виявлено 56 пацієнтів з одним із варіантів хромосомного поліморфізму.

Найбільш часто (у 33 % пацієнтів) зустрічається збільшення навколоцентромірного ГР хромосоми 9. Другу по питомій вазі групу (19 %) склали пацієнти зі збільшеним ГР хромосоми 16. Третю (13 %) – пацієнти зі збільшеними супутниками або подовженою супутниковою ниткою хромосоми 15. Рідше зустрічалися (2-5 %) випадки збільшення ГР хромосом 16 та Y, а також випадки супутникового поліморфізму – хромосоми 13, 14, 17, 21, 22. У 7 % пацієнтів були виявлені випадки збільшеного ГР у двох хромосомах: 1 і 9, а в 2 % – 9 і Y.

У результаті проведення комплексного обстеження було виявлено, що в більшості пацієнтів із хромосомними варіантами відзначалися малі аномалії розвитку, у багатьох – множинні вади розвитку, порушення репродуктивної функції, затримка психофізичного розвитку (табл.).

При порівнянні з контрольною групою у пацієнтів із 1 qh+ з високою імовірністю ( $p < 0,01$ ) виявилась вищою частота черепно-лицьових дизморфій, фенотипових особливостей і аномалій розвитку шкіри, опорно-рухового апарата, серцево-судинної, дихальної, і, особливо (у 6,8 разів) – нервової системи. При порівнянні отриманих даних у пацієнтів з 9qh+ із контрольною групою імовірними виявилися розходження ( $p < 0,01$ ) частот черепно-лицьових дизморфій, нервової системи (у 5,9 рази), опорно-рухового апарата, статевої системи ( $p < 0,025$ ). У 1-го пацієнта зі збільшеним навколоцентромірним гетерохроматиновим блоком хромосоми 16 (каріотип 46,XY,16qh+) було виявлено: діастаз м'язів, низьке чоло, потилиця, що виступає, асиметрія обличчя, низько розташовані вухні раковини, вузькі очні щілини, широка спинка носа, відкриті нагору ніздрі, коротка складчаста шия, низька лінія росту волосся, асиметрія грудної клітини, конусоподібні пальці, тетрада Фалло, дизгенезія гонад.

#### ВИСНОВКИ

1. Проведено цитогенетичне обстеження і дослідження фенотипових і клінічних характеристик пацієнтів із різними варіантами хромосомного поліморфізму.
2. Встановлено, що частоти прояву фенотипових особливостей, морфологічних і інших порушень нервової, статевої систем, опорно-рухового апарату,

Фенотипові особливості й аномалії розвитку у пацієнтів із хромосомним поліморфізмом

Фенотипові особливості й аномалії розвитку	Варіанти хромосом				
	1qh+ 11 випадків	9qh+ 19 випадків	Yqh+ 2 випадки	1qh+, 9qh+ 4 випадки	Супутниковий поліморфізм 18 випадків
Гіпотонія м'язів	2	7	–	–	5
Брахіцефалія	2	2	–	–	3
Доліхоцефалія	1	1	–	2	1
Макроцефалія	–	1	–	2	–
Мікроцефалія	–	1	–	2	3
Виступаюче чоло	2	7	1	–	6
Низько розташовані вушні раковини	4	5	–	3	3
Деформовані вушні раковини	4	3	1	–	3
Асиметрія обличчя	1	–	–	–	3
Епікант	3	3	1	–	6
Телекант	–	3	–	1	1
Гіпертелоризм	1	5	–	3	6
Блакитні склери	7	6	1	1	11
Вузькі очні щілини	1	3	1	1	2
Недорозвинення верхньої щелепи	3	1	–	–	1
Недорозвинення нижньої щелепи	2	3	–	–	2
Аномалії форми і локалізації зубів	2	4	1	–	8
Ущелина твердого (м'якого) піднебіння	–	4	–	–	–
Широка грудна клітина	4	5	–	2	4
Широке стояння сосків	3	5	2	–	10
Кіфоз	2	3	1	–	3
Сколіоз	4	4	2	–	8
Клінодактилія	3	6	–	2	2
Гіпермобільність суглобів	5	5	1	–	3
Деформація нижніх кінцівок	1	4	–	–	4
Розумова відсталість	2	1	–	–	–
Затримка психомоторного розвитку (ЗПМР)	3	8	1	1	3
Енцефалопатія	3	5	1	2	4
Лікворна гіпертензія	4	1	1	1	2
Епісиндром	2	–	–	2	1
Міокардіодистрофія	–	–	1	–	1
Перегин жовчного міхура	2	–	–	–	1
Атрезія ануса	–	1	–	–	–
Трансформація нирок	3	–	–	–	–
Подвоєння нирок	–	1	–	–	–
Гіпоплазія статевих органів	–	1	–	–	4
Дизгенезія гонад	–	–	–	–	2
Первинна аменорея	–	1	–	–	2
Безпліддя	–	1	–	–	2
Мимовільні викидні	2	2	–	2	2
МВВР у плода	1	1	–	1	1
Сполучнотканинна дисплазія	3	6	–	1	3

появи черепно-лицьових дизморфій серед пацієнтів зі збільшеними районами прицентромерного гетерохроматину в хромосомах 1, 9, 16 і Y імовірно відрізняються від таких серед пацієнтів з нормальним каріотипом.

3. Отримані дані є підставою для відокремлення в групу ризику носіїв хромосомного поліморфізму. Подальше вивчення проблеми хромосомного поліморфізму, застосування сучасних молекулярно-цитогенетичних методів дослідження відкриють нові уяви про роль хромосомного поліморфізму у формуванні клінічних ефектів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ворсанова С. Г. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты / С. Г. Ворсанова, И. Ю. Юров, И. В. Соловьев, Ю. Б. Юров – М. : Медпрактика, 2008. – 300 с.
2. Ворсанова С. Г. Медицинская цитогенетика / С. Г. Ворсанова, Ю. Б. Юров, В. Н. Чернышов. – М. : Медпрактика-М, 2006. – 300 с.
3. Ворсанова С. Г. Хромосомные аномалии и синдромы при нервно-психических нарушениях / С. Г. Ворсанова, Ю. Б. Юров, Е. Я. Гречанина Х. – 1998. – № 4-8, – С. 20-22.
4. Ворсанова С. Г. Хромосомные синдромы и аномалии / С. Г. Ворсанова, Ю. Б. Юров, В. Н. Чернышов. – Ростов-на-Дону, 1999.
5. Жимулев И. Ф. Мозаичный эффект положения гена. / И. Ф. Жимулев // Биология. – 2001.
6. Прокофьева-Бельговская А. А. Гетерохроматиновые районы хромосом. / А. А. Прокофьева-Бельговская – М., 1986. – с. 51-56, 213-235, 320-324.
7. Fu J. Y. Study on peripheral blood lymphocytes chromosome abnormality of people exposed to cadmium in environment. / J. Y. Fu, X. S. Huang, X. Q. Zhu // 1999. Biomed Environ Sci. – 1999. – 12 (1), P. 15-19.
8. Phillips R. B. Inheritance of Q- and C-band polymorphisms. – Can. J. Genet. Cytol. – 1997. – Vol. 19, № 3. – P. 405-413.
9. Renovascular hypertension with high serum zinc in serum of a patient with ceroid-lipofuscinosis and genome 46,XY,9qh+. / S. Tubek, I. Karcz-Socha, R. Lewicki, B. Krajewska, M. Zabel // Pol. Arch. Med. Wewn. – 1999. – № 101(1). – P. 59-63.
10. Vorsanova S. G. Molecular cytogenetic diagnosis and somatic genome variations / S. G. Vorsanova, Y. B. Yurov, I. V. Soloviev, I. Y. Iourov // Current Genomics. – 2010. – № 11(6). – P. 440-446.

ГРЕЧАНИНА Е. Я., РУБИНСКАЯ Н. В., ТКАЧЕВА Т. М., ДВОРНИЧЕНКО Н. С., ИВАНОВА И. Б., КВИТЧАТАЯ Н. Н., МОЛОДАН Л. В.

**СОПОСТАВЛЕНИЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАЦИЕНТОВ С ХРОМОСОМНЫМ ПОЛИМОРФИЗМОМ**

**Резюме.** В работе отражены результаты цитогенетических исследований и клинико-генеалогического анализа пациентов – носителей одного из вариантов хромосомного полиморфизма. Полученные данные подчеркивают целесообразность обособления в группу риска носителей хромосомного полиморфизма.

**Ключевые слова:** кариотип, гетерохроматин, фенотип, хромосомный полиморфизм, дизморфии.

GRECHANINA O. YA., RUBINSKA N. V., TKACHOVA T. M., DVORNICHENKO N. S., IVANOVA I. B., KVITCHATA N. M., MOLODAN L. V.

**COMPARISON OF PHENOTYPIC AND CLINICAL FEATURES OF PATIENTS WITH THE CHROMOSOMAL POLYMORPHISM**

**Summary.** In work, the results of cytogenetic trials, clinical and genealogical analysis have been shown in patients-carriers of one from variants of the chromosomal polymorphism. Received data emphasize reasonability of isolation of chromosomal polymorphism carriers into the risk group.

**Key words:** karyotype, heterochromatine, phenotype, chromosomal polymorphism, dysmorphias

ХЛЕВНАЯ Л. А., АРБУЗОВА С. Б., НИКОЛЕНКО М. И., МИТУСОВА Л. И.

*Донецкий областной специализированный центр медицинской генетики и перинатальной диагностики, г. Донецк, Украина***ЦИТОГЕНТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ СИНДРОМА ДАУНА**

**Резюме.** В статье описаны редкие хромосомные перестройки при синдроме Дауна, диагностированные пре- и постнатально в Донецком областном специализированном центре медицинской генетики и пренатальной диагностики. Обсуждаются возможные механизмы формирования выявленных хромосомных аномалий.

**Ключевые слова:** синдром Дауна, дицентрик, робертсоновская транслокация, химера.

**ВВЕДЕНИЕ**

Синдром Дауна (СД) — наиболее встречаемая и хорошо изученная хромосомная патология. Популяционная частота трисомии 21, по разным данным, составляет 1/700 — 1/900 новорожденных [4, 6, 7]. Хромосомная этиология СД была подтверждена в 1959 г. [7]. Известно несколько цитогенетических вариантов этого заболевания. В 94 % случаев СД обусловлен полной трисомией 21 [4, 5, 7]. Мозаицизм, сочетающий трисомный и нормальный клоны клеток, встречается у 2,4 % пациентов с СД [4, 5, 7]. В 3,3 % случаев диагностируется транслокационная форма, с вовлечением в перестройку длинного плеча хромосомы 21 и других акроцентричных хромосом (по типу робертсоновской транслокации) — как правило, 14/21 или 21/22 [7]. В 0,3 % — подтверждаются неполные формы трисомии 21, как следствие несбалансированных реципрокных транслокаций [4, 7].

Многочисленные молекулярно-генетические исследования синдрома Дауна показали, что критический сегмент расположен в участке 21q22.1 [4, 12], поэтому для клинических проявлений синдрома достаточно только трех копий этого фрагмента, которые не всегда возможно идентифицировать с помощью стандартных цитогенетических методов. В этой связи представляют интерес редкие хромосомные перестройки при синдроме Дауна, где верификация диагноза может вызывать определенные затруднения.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Проанализированы цитогенетические варианты всех случаев СД, диагностированных пре- и постнатально в Донецком областном специализированном центре медицинской генетики и пренатальной диагностики за период с 1982 года. Культуру клеток хориона и/или амниотической жидкости получали стандартными методами с собственными модификациями [1]. Для постнатального кариотипирования использовали культуру лимфоцитов периферической крови [13]. Хромосомные препараты окрашивали дифференциально, используя стандартную GTG-методику [14]. Компьютерную обработку кариограмм проводили с использованием программы Vision Karyo (Австрия).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В течение 30 лет в Центре было диагностировано 960 случаев СД, в том числе 254 выявлены пренатально. Цитогенетические варианты СД по частоте встречаемости распределены следующим образом:

- полная трисомия — 886 (92, 29 %);
- мозаичная форма — 38 (3, 96 %);
- транслокационная форма (робертсоновские транслокации) — 35 (3, 65 %);
- неполная трисомия — 1 (0, 1 %).

Удельный вес каждого цитогенетического варианта СД соответствует литературным данным [4, 5, 7], особого внимания заслуживают две редкие хромосомные перестройки.

Случай 1. Пробанд Б., девочка, на момент первого обращения возраст — 2 года 4 месяца. Ребенок от III беременности, протекавшей без осложнений. Комплексную пренатальную диагностику в Центре семья не проходила. В анамнезе одни роды здоровым ребенком и искусственное прерывание беременности по медицинским показаниям в связи с выявленным у плода пороком сердца. Роды в 39 недель, масса ребенка при рождении — 3090 г, состояние по шкале Апгар 7/8 баллов. СД впервые заподозрен в роддоме. На момент рождения ребенка возраст матери — 26 лет, отца — 28, оба здоровы, без вредных привычек. Кариотип родителей в норме.

При осмотре у пробанда отмечен комплекс специфичных стигм дизэмбриогенеза: плоское лицо, монголоидный разрез глаз, макроглоссия, маленькие низкопосаженные уши, четырехпальцевая складка, мышечная гипотония, задержка психо-моторного развития. Для цитогенетического подтверждения синдрома Дауна проведено исследование хромосомного набора пробанда. Кариотип — 46, XX, dic(21;21)(q22.2-22.3;q22.2-22.3),+21 (рис. 1). Выявлена дицентричная хромосома, состоящая из длинных плеч двух хромосом 21, соединенных дистальными участками, т. е., имеет место трисомия по сегменту 21pter→21q22.2-22.3 и моносомия по сегменту 21q22.2-22.3→21qter.

Случай 2. Беременная К., 24 года, анамнез и родословная не отягощены, была включена в группу

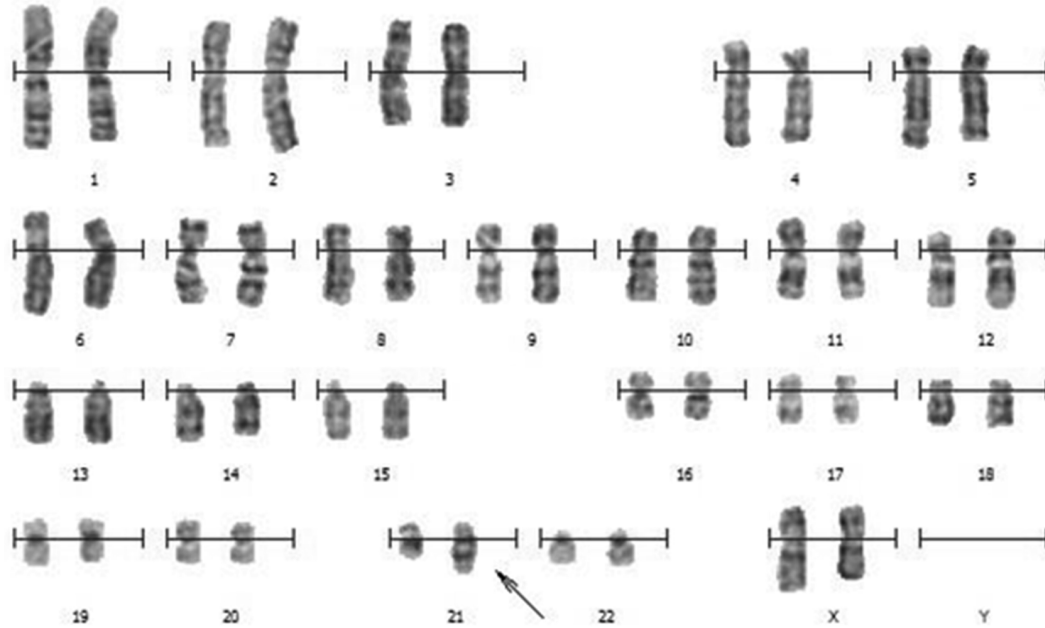


Рис. 1. Кариотип пробанда с синдромом Дауна (случай 1) -46,XX,der(21;21)(q22.2-22.3;q22.2-22.3),+21 (культура лимфоцитов периферической крови, GTG-окраска, программа Vision Karyo). Стрелкой указана хромосомная перестройка

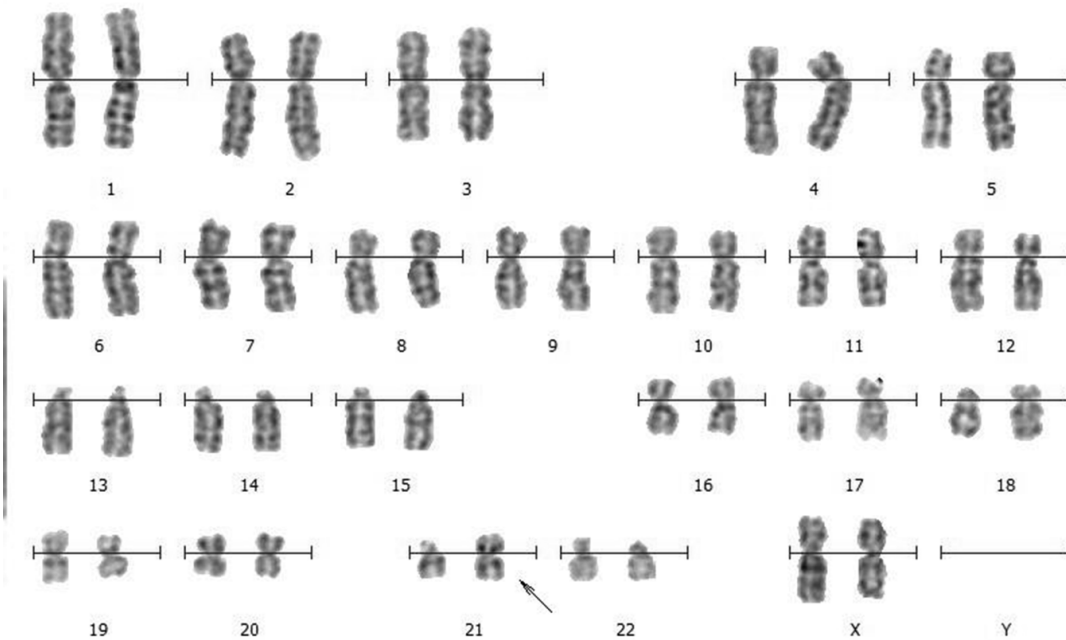


Рис. 2. Кариограмма плода с синдромом Дауна (случай 2), патологический клеточный клон I -46,XX,der(21;21)(q10;q10),+21 [19] (культура клеток амниотической жидкости, GTG-окраска, программа Vision Karyo). Стрелкой указана хромосомная перестройка

высокого риска в связи с обнаруженным при первом обращении в Центр в 17 недель комплексом эхографических маркерных признаков у плода — утолщение шейной складки, гипоплазия кости носа, гидроперикард. Диагностический амниоцентез был выполнен в 18 недель.

В кариотипе плода было выявлено два патологических клеточных клонa:

I — 46,XX,der(21;21)(q10;q10),+21 [19] — дериватная хромосома, составленная из двух длинных плеч хромосомы 21 (робертсоновская транслокация (21;21)) и одна нормальная хромосома 21 (рис. 2);

II — 46,XX,der(21;22)(q10;q10),+21 [11] — дериватная хромосома, составленная из длинных плеч хромосом 21 и 22 (робертсоновская транслокация (21;22)) и одна нормальная хромосома 21 (рис. 3).

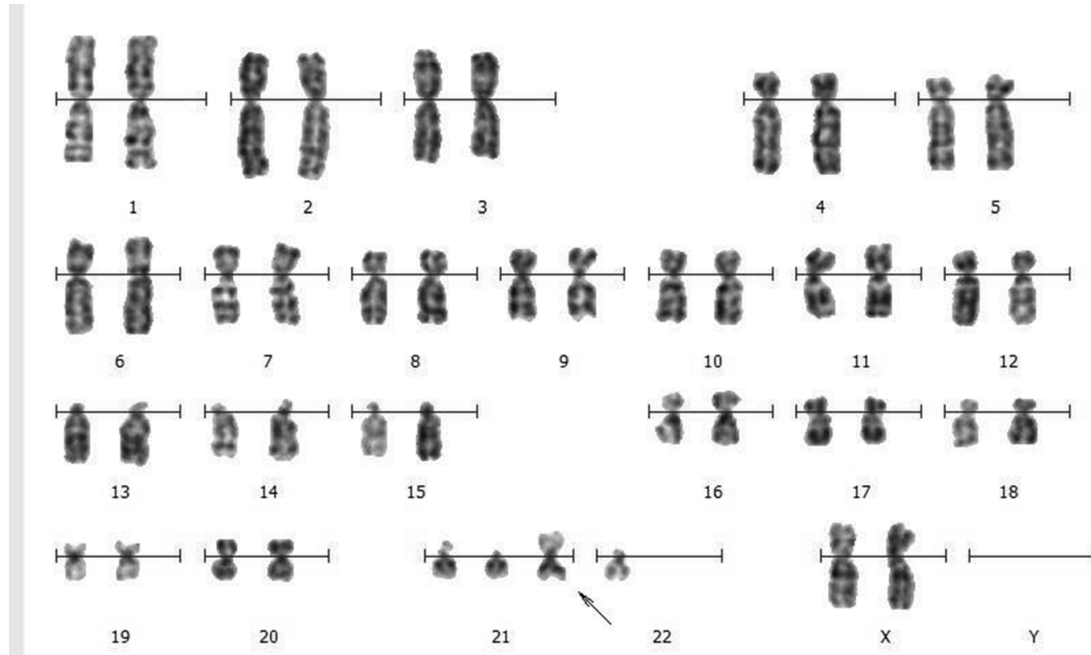


Рис. 3. Кариограмма плода с синдромом Дауна (случай 2), патологический клеточный клон II -46,XX,dic(21;21)(q10;q10),+21 [11] (культура клеток амниотической жидкости, GTG-окраска, программа Vision Karyo). Стрелкой указана хромосомная перестройка

О том, что выявленная перестройка не имеет культурального происхождения, свидетельствует факт обнаружения обоих патологических клонов в трех первичных культурах амниотической жидкости. Кариотип супругов в норме. По решению семьи беременность была прервана. При морфологическом осмотре плода отмечены типичные фенотипические стигмы СД (рис. 4).



Рис. 4. Фенотип абортуса с синдромом Дауна (случай 2)

В первом описанном случае разрыв-воссоединение гомологов произошел в наиболее удаленных от центромеры точках — 21q22. 2-22. 3, учитывая наличие у протанда классических признаков СД и отсутствие клинических проявлений синдрома моно-

сомии 21. В литературе был описан случай, когда у девочки с задержкой умственного развития в кариотипе тоже была выявлена дицентричная хромосома, состоящая из двух 21-х хромосом, соединенных дистальными концами [11]. В отличие от нашего случая, у ребенка отсутствовали клинические признаки синдрома Дауна, и было сделано заключение, что разрыв-воссоединение двух хромосом произошел выше критического для данного заболевания сегмента 21q22. 1. Разная морфология ядрышковых организаторов дицентрика — спутников (случай 1), указывает на то, что перестройка возникла в мейозе I, во время кроссинговера между гомологичными хромосомами. Ацентричные фрагменты, которые образовались при неправильном воссоединении хроматид, элиминировались в процессе мейоза II.

Происхождение хромосомной перестройки у плода во 2-м случае неясно, т. к. дериватные хромосомы в одном клеточном клоне образованы двумя 21-ми хромосомами, а в другом — 21 и 22 хромосомами. Можно предположить несколько потенциальных механизмов возникновения такой аномалии.

Гипотетически возможно, что обе хромосомные перестройки с вовлечением разных акроцентриков в робертсоновские транслокации — der(21;22) и der(21;21), произошли у супругов de novo и не зависимо друг от друга (в процессе гаметогенеза). При оплодотворении сформировались две зиготы с аномальными кариотипами: 46,XX,der(21;21)(q10;q10),+21 и 46,XX,der(21;22)(q10;q10),+21. В дальнейшем, на стадии бластоцисты, произошло их слияние, в ре-

зультате которого сформировался один организм с двумя патологическими клеточными клонами. В этом случае была бы правомерной запись  $chi$  (химера) в цитогенетической формуле кариотипа. Однако, этот путь маловероятен из-за сложности практической реализации такого события.

Следующий путь формирования эмбриона с подобным кариотипом может предполагать гонадный мозаицизм по Робертсоновской транслокации (21;22) или (21;21) у одного из родителей. В этом случае, в мейозе I гомологичные хромосомы — как вовлеченные в перестройку, так и «свободные», образуют тривалент для соблюдения условий конъюгации и последующего кроссинговера. Ошибка при воссоединении хроматид гомологов могла бы привести к формированию Робертсоновской транслокации между длинными плечами двух 21-х хромосом:  $der(21;21)$  или 21 и 22 хромосомами —  $der(21;22)$ . Следовательно, часть гамет будет нести  $gob(21;22)(q10;q10)$ , а часть —  $gob(21;21)(q10;q10)$ . Далее происходит одновременное формирование двух зигот с разной транслокацией, которые при слиянии образуют организм с 2-мя патологическими клеточными клонами - химеру. Но, как и в первом варианте, вероятность этих теоретических допущений незначительна.

И, наконец, третье объяснение, наиболее правомерное, по-нашему мнению. В этом случае,  $gob(21;22)$  все же первична и может быть, как ограничена гонадами, так и иметь происхождение *de novo* у одного из супругов. В процессе оплодотворения формируется эмбрион с кариотипом  $46,XX,der(21;22)(q10;q10),+21$ . Затем, на ранних стадиях онтогенеза, в процессе митоза происходит аномальное разделение «метацентрика» (21;22): не вдоль оси хроматид, а перпендикулярно ей, с разрывом в области центромеры, в результате чего формируются изохромосома, представленная двумя длинными плечами хромосомы 21. Согласно литературным источникам, в большинстве случаев,  $der(21;21)$  как раз и возникает не в результате центрального слияния двух 21-х хромосом, а представляет собой изохромосому по длинному плечу [4, 7, 10]. Что же могло произойти со вторым фрагментом  $der(21;22)$ ? Согласно современным представлениям о строении дериватной хромосомы, возникшей как следствие Робертсоновской транслокации, «метацентрика» или «субметацентрика» представляют собой псевдодиплоцентрическую хромосому, в которой одна центромера активна, а другая — инактивирована [2, 3, 4]. Полагают, что этому способствует «эпигенетическая природа центромеры: в ситуации двух близко расположенных блоков центромерного повтора, функциональная центромера собирается на одном из них, перетягивая эпигенетические структурные элементы соседей» [2, 3]. При центрическом разделении дериватной хромосомы один или оба ее фрагмента могут сохранять достаточно центромерного повтора, чтобы там

собралась функциональная центромера [2, 10]. Если в описанном нами случае действительно имело место центрическое разделение  $der(21;22)$ , то «высвободившаяся» хромосома 22 не «повторила судьбу» длинных плеч хромосомы 21 с формированием  $i(22)(q10)$ , или, лишившись центромеры не «превратилась» в ацентричные фрагменты, т. к. имела собственную полноценную хромосому.

В пользу такого механизма могут свидетельствовать редкие цитогенетические перестройки — центромерные разрывы (fission) при других хромосомных патологиях, которые встречались в нашей практике и описаны в литературе [8, 9, 15].

Учитывая вышесказанное, кариотип плода во 2-м случае был записан следующей формулой:  $mos46,XX,i(21)(q10),+21 [19]/46,XX,der(21;22)(q10;q10),+21 [11]$ .

## ВЫВОДЫ

Описанные нами случаи представляют научный интерес и важны для работы консультирующего врача-генетика, которому необходимо предложить семье сотягощенным по СД анамнезом оптимальную тактику обследования при следующей беременности. У описанных нами супружеских пар кариотипы были в норме, а значит, теоретический риск повторного рождения больного ребенка в такой семье не превышает 1-2 %. Сложные структурные перестройки *de novo*, диагностированные нами при СД, не исключают гонадный мозаицизм по носительству транслокаций или других структурных аномалий у супругов. В этом случае риск повторного рождения больного ребенка будет выше, и определение прогноза потомства в семье требует индивидуального подхода.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арбузова С. Б. Усовершенствованная методика культивирования и фиксации амниоцитов человека / С. Б. Арбузова, Л. А. Хлевная, С. А. Малова // Биополимеры и клетка. — 1998. — Т. 14, № 6. — С. 559-560.
2. Коряков Д. Е. Хромосомы. Структура и функции / Д. Е. Коряков, И. Ф. Жимулев — Новосибирск: СО РАН, 2009. — 258 с.
3. Костерин О. Э. Общая биология: Курс лекций для психологов [учеб. пособие, 2-е изд.] / О. Э. Костерин. — Новосибирск: Новосиб. гос. ун-т., 2011. — 210 с.
4. Ньюссбаум Р. Л. Медицинская генетика / Р. Л. Ньюссбаум, Р. Р. Мак-Инес, Х. Ф. Виллард; под ред. Бочкова Н. П. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 620 с.
5. Садлер Т. В. Медична емоіологія за лангманом / Т. В. Садлер — Львів: Наутілус, 2001. — 550 с.
6. Тератология человека. Руководство для врачей / И. А. Кириллова, Г. И. Кравцова, Г. В. Кручинский [и др.]; под ред. Г. И. Лазюка. — [2-е изд.]. — М.: Медицина, 1991. — 480 с.



7. Фогель Ф. Генетика человека. Т. 1 / Ф. Фогель, А. Мотульски, 1989. — М. : Мир. — 308 с.
8. Хлевная Л. А. Случай семейного центромерно-го разрыва / Л. А. Хлевная, И. А. Малеева // Ультразвуковая перинатальная диагностика. — 2010. — № 30. — С. 159-160
9. Familial centric fission of chromosome 4 / G. Del Porto, C. Di Fusco, M. Baldi, P. Grammatico, E. D'Alessandro // J. Med. Genet. — 1984. — № 21. — P. 388–391.
10. Gardner R. J. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling / R. J. Gardner, Mc Kinlay, G. R. Sutherland [4<sup>th</sup> Ed]. — Oxford University Press, 2011. — 2011. — 555 p.
11. Habedank M., Moderate Down's syndrome in three siblings having partial Trisomy 21q22. 2 and therefore no SOD-I excess / M. Habedank, A. Rodevald // Hum. Genet. — 1982. — Vol. 60. — P. 74-77.
12. Hagemeyer A., Partial trisomy 21. Further evidence that trisomy of band 21q22 is essential for Down's phenotype / A. Hagemeyer, E. M. E. Smith // Hum. Genet. — 1977. — Vol. 38. P. 15-23.
13. Hungerford D. A. Leukocytes cultured from small inocula of whole blood and the preparation of metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCl / D. A. Hungerford // Stein Techn. — 1965. — Vol. 40. — P. 333-338.
14. Seabright M. A rapid banding technique for human chromosomes / M. Seabright // Lancet. — 1971. — Vol. 2. — P. 971-972.
15. Sung Han Shim. De Novo Centric Fission of Chromosome 11 in a Patient with Recurrent Miscarriages / Sung Han Shim, Ceol-Hoon Lee, Ji-Yeon Lee // J. Korean Med Sci. — 2007. — № 22. — P. 146-148.

ХЛІВНА Л. А., АРБУЗОВА С. Б., НІКОЛЕНКО М. І., МІТУСОВА Л. І.

#### ЦИТОГЕНЕТИЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ СИНДРОМА ДАУНА

**Резюме.** В статті представлено рідкісні хромосомні перебудови при синдромі Дауна, які діагностовано пре- і постнатально в Донецькому обласному спеціалізованому центрі медичної генетики та пренатальної діагностики. Обговорюються можливі механізми формування виявлених хромосомних аномалій.

**Ключові слова:** синдром Дауна, діцентрик, робертсонівська транслокація, хімера.

KHLEVNAYA L. A., ARBUZOVA S. B., NIKOLENKO M. I., MITUSOVA L. I.

#### CYTOGENETIC POLYMORPHISM OF DOWN'S SYNDROME

**Summary** This article presents the rare chromosomal aberrations in Down's syndrome which were detected in prenatal and postnatal periods in the Donetsk Regional Specialized Center of Medical Genetics and prenatal diagnosis. The possible mechanisms of the formation of the detected chromosomal abnormalities are discussed.

**Key words:** Down's syndrome, dicentric, Robertsonian translocations, the chimera.

КОЧЕРГА З. Р., КОВАЛЬЧУК Л. Є.

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»  
м. Івано-Франківськ, Україна

## ЦИТОГЕНЕТИЧНІ ЕФЕКТИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ РІЗНИХ ЕКОЛОГІЧНИХ РАЙОНІВ ІВАНО-ФРАНКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

**Резюме.** З метою встановлення частоти та спектру хромосомних аберацій, асоціацій акроцентричних хромосом у новонароджених з різних екологічних районів Прикарпаття проаналізовано 5220 метафазних пластинок 187 дітей. Встановлено, що у новонароджених із районів екологічного комфорту загальна кількість хромосомних аберацій була нижчою порівняно з такою у немовлят із територій з хімічним і радіаційним забрудненням відповідно у 2,0 та у 2,3 рази. Питома вага аберацій хромосомного і хроматидного типів у дітей із районів екологічного благополуччя становила відповідно 24,2 і 75,8 %, районів хімічного забруднення — 21,0 і 79,0 % та районів радіаційного забруднення — 30,2 і 69,8 %. Виявлено більшу частоту клітин з асоціаціями акроцентричних хромосом у новонароджених із територій хімічного ураження на 7,8 % та радіаційного — на 9,9 %, ніж у дітей із районів екологічного комфорту. У останніх число асоційованих хромосом в одній клітині було найнижчим. Отримані результати частоти асоціацій акроцентричних хромосом корелювали з показниками частоти хромосомних аберацій ( $r$  коливався від 0,68 до 0,84), що підтвердило негативний вплив екологічних умов проживання на імуногенетичний статус та адаптивні можливості людини.

**Ключові слова:** хромосомні аберації, асоціації акроцентричних хромосом, новонароджені, екологічні райони.

### ВСТУП

Екологічна ситуація, що склалася в Україні, характеризується забрудненням довкілля комплексом антропогенних чинників хімічної і фізичної природи (включаючи радіонукліди), що здатні індукувати мутагенний ефект у соматичних і статевих клітинах людини [7]. Мутагенний пресинг залежно від його інтенсивності і тривалості, може модифікувати реакцію геному на дію генотоксичних факторів, що проявляється у вигляді адаптивного відгуку чи генетичної нестабільності — у результаті підвищення або зниження чутливості геному до подальшої дії мутагенів відповідно [5]. Частота спонтанних хромосомних аберацій є важливою кількісною характеристикою соматичного мутагенезу [1, 11]. Провідними цитогенетичними лабораторіями встановлено певні закономірності спонтанного хромосомного мутагенезу в соматичних клітинах людини [7].

Виникнення мутацій — складний багатоступеневий процес, тісно пов'язаний з ростом і метаболізмом клітин, з активністю ферментів, що втягнуті у здійснення реплікації, репарації і рекомбінації ДНК, із взаємодією ядерних і цитоплазматичних генів [6]. Розвиток методів аналітичної хімії показав наявність великої кількості спонтанних пошкоджень ДНК, що виникають під впливом ендегенних причин, тільки невелика частина яких реалізується в цитогенетичні аномалії. Тому при аналізі частоти зустрічаємість цитогенетичних аномалій принциповим стає питання про зв'язок їх збільшення з індукцією нових пошкоджень екзогенними генотоксикантами або зі

зниженням ефективності систем, що перешкоджають реалізації в них спонтанних пошкоджень ДНК.

**Метою роботи** було встановлення частоти та спектру хромосомних аберацій, асоціацій акроцентричних хромосом у новонароджених з різних екологічних регіонів Прикарпаття.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Розподіл населення Івано-Франківської області на екологічні зони здійснено на основі екологічного паспорта області та даних досліджень екологічного стану України [11]. Матеріалом для дослідження була пуповинна кров 187 новонароджених з різних районів Івано-Франківської області (табл. 1).

Таблиця 1

#### Розподіл новонароджених Івано-Франківської області згідно екологічних умов проживання

№	Екологічні зони	Кількість новонароджених
1	Екологічного комфорту	80
2	Переважаючого хімічного забруднення	57
3	Переважаючого радіаційного забруднення	50

Проведення цитогенетичного аналізу новонароджених базувалось на дослідженні каріотипу лімфоцитів периферійної крові. Забір матеріалу проводили стерильними шприцами з додаванням 0,01 мл розчину гепарину, поміщали в сумку-термос ( $t=5-7$  °С) та протягом 1-2 год доставляли до акредитованої генетичної лабораторії ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

Культивування лімфоцитів та приготування препаратів хромосом проводилося за допомогою реактивів «PB MAX» фірми «Gibco» за методичними рекомендаціями, затвердженими МОЗ України [2]. Фарбування метафазних пластинок здійснювали за GTG-методом. Дослідження виготовлених препаратів проводили на оптико-електронному комплексі «Метаскан – 2».

Аналізували метафазні пластинки з добрим розкідом хромосом. Від кожної дитини вивчено не менше 30 метафазних пластинок. Окрім ідентифікації хромосомних аберацій (ХА), вивчали кількість асоціацій акроцентричних хромосом (ААХ). Наявність ААХ оцінювали за відповідними критеріями [10]. Враховувалася специфічність розміщення акроцентричних хромосом у метафазі: відсутність накладання хромосом, короткі плечі акроцентриків орієнтовані одне до одного і відстань між ними без урахування супутників (сателітів) не перевищує розміру довгого плеча хромосоми з групи G, більша відстань приймалася за асоціацію, якщо акроцентрики були зв'язані видимими нитками або лежали на одній хромосомній осі. Вираховували асоціативний індекс як співвідношення кількості клітин з асоціаціями до загальної кількості проаналізованих клітин, у перерахунку на 100 %. Також визначили середнє число ААХ в одній клітині та середнє число хромосом в одній асоціації. Результати дослідження статистично оброблені з використанням комп'ютерної програми «Statistica for Microsoft V. 6. 0» (Stat Soft Inc; 2001).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Цитогенетичне дослідження рівня хромосомних аберацій в різних популяціях має велике значення в плані визначення відмінностей в інтенсивності мутагенних навантажень, можливості диференціації хімічних та радіаційних впливів. Загальна кількість ХА у дітей із зони екологічного благополуччя була відповідно у 2,0 та у 2,3 рази нижчою за аналогічні показники у новонароджених із зон з хімічного та радіаційного забруднення (рис. 1).

У обстежених новонароджених із зони екологічного комфорту питома вага аберацій хромосомного і хроматичного типів становила відповідно 24,2 і 75,8 %, зонах хімічного і радіаційного забруднення - відповідно 21,0 і 79,0 % та 30,2 і 69,8 % (табл. 2).

Отримані дані близькі до результатів інших досліджень про співвідношення аберацій хроматидного і хромосомного типу як 77 і 23 % [9]. Аналізом типу ХА показано, що і у жителів екологічно несприятливого і у жителів умовно екологічно чистого районів переважали аберації хроматидного типу (в середньому до 79 %) [4]. У всіх обстежених серед аберацій хромосом найчастіше зустрічались делеції з одиночними і парними фрагментами. Оскільки в якості оціночної дії радіації на організм використовують частоту нестабільних аберацій хромосом-дицентриків і кілець [8], нами проведено детальне вивчення цих хромосомних аномалій. Дицентрики зустрічались тільки у новонароджених із зони з переважним радіаційним

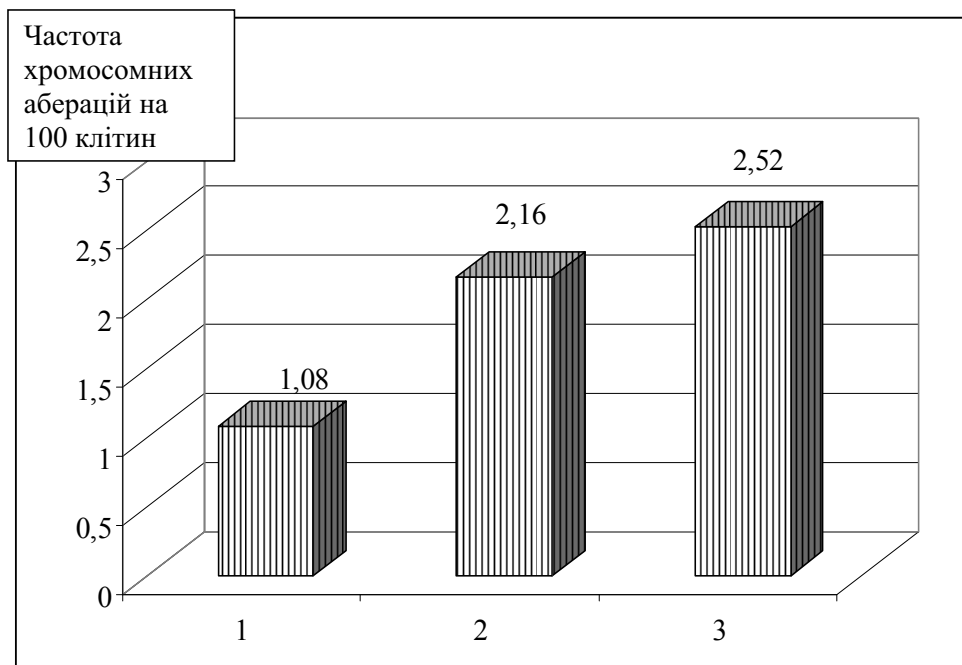


Рис. 1. Розподіл частоти хромосомних аберацій в лімфоцитах периферійної крові новонароджених Івано-Франківської області. 1 – зона екологічного комфорту; 2 – зона переважного хімічного забруднення; 3 – зона переважного радіаційного забруднення

**Частота та відсоткове співвідношення типів хромосомних аберацій в лімфоцитах периферійної крові новонароджених Івано-Франківської області**

Типи аберацій	Кількість аберацій у новонароджених різних зон					
	Зона екологічного комфорту		Зона переважного хімічного забруднення		Зона переважного радіаційного забруднення	
	на 100 клітин, M±m	% від загальної кількості	на 100 клітин, M±m	% від загальної кількості	на 100 клітин, M±m	% від загальної кількості
Хромосомного типу:	0,30±0,08	24,2	0,54±0,12	21	1,42±0,21*	30,2
парні фрагменти	0,23±0,06	19,1	0,48±0,05	18	0,84±0,18*	17,0
аномальні моноцентрики	0,04±0,21	2,7	0,04±0,002	2	0,23±0,13*	4,8
дицентрики	0	0	0	0	0,25±0,02	5,2
кільцеві хромосоми	0,03±0,13	2,4	0,02±0,003	1	0,10±0,05*	3,2
Хроматидного типу:	0,78±0,24	75,8	1,62±0,008	79	1,10±0,25	69,8
одиначні фрагменти	0,710±0,003	70,4	1,40±0,15*	64	1,05±0,42	60,2
хроматидні обміни	0,07±0,001	5,4	0,22±0,002*	14	0,05±0,04	9,6

Примітка. \* вірогідність відмінності показників порівняно із зоною екологічного комфорту (p<0,05).

**Показники асоціацій акроцентричних хромосом у лімфоцитах периферійної крові новонароджених Івано-Франківської області, M±m**

Зона проживання	Обстежено осіб	Проаналізовано клітин	Загальна кількість асоціацій	Частота клітин з асоціаціями, %	Середня частота асоціацій на клітину, %	Асоціативний індекс	Кількість хромосом в одній асоціації	Кількість асоційованих хромосом в одній клітині
Екологічного комфорту	54	1620	1360	78,21±0,22	1,32±0,16	27,72±1,11	2,25±0,11	1,74±0,22
Переважного хімічного забруднення	62	1860	1599	86,01±0,16*	1,54±0,32	34,88±1,59*	2,28±0,03	2,86±0,18*
Переважного радіаційного забруднення	58	1740	1532	88,14±0,21*	1,60±0,13	31,44±2,30	2,27±0,08	2,78±0,15*

Примітка: \* вірогідність відмінності показників порівняно із зоною екологічного комфорту (p<0,05).

ураженням. У цих дітей також переважала частота кільцевих хромосом у 5,0 разів порівняно з такою у новонароджених із зони екологічного комфорту та в 3,3 разу – у новонароджених з зони із переважним хімічним забрудненням. У групі останніх помітно більшою була кількість аберацій хроматидного типу, що свідчить на користь хімічного мутагенезу. Частота одиначних фрагментів у 2,0 та 1,3 разу переважала таку у дітей екологічно сприятливої зони та зони переважного радіаційного забруднення відповідно. Наші результати узгоджуються з даними інших авторів про відсутність різниці за загальною частотою ХА та за окремими типами пошкоджень хромосом між особами чоловічої та жіночої статі [9].

Таким чином, наявність мутагенних ефектів, встановлена за частотою та спектром ХА у лімфоцитах периферійної крові новонароджених, засвідчила генетичну небезпеку антропогенного забруднення. Якісна різниця між спектром ХА дозволяє розглядати дані цитогенетичні ефекти як індикатор забруднення довкілля.

Наступним етапом дослідження було вивчення асоціацій акроцентричних хромосом як додаткового показника адаптивних можливостей та імуногенетичного статусу організму. За відсутності статевих особливостей відмічено коливання частоти ААХ у всіх дітей залежно від зони проживання (табл. 3).

Встановлено більшу частоту клітин з ААХ у новонароджених із зон хімічного та радіаційного забруднення відповідно на 7,8 та 9,9 %, ніж у дітей із зони екологічного благополуччя. Середня кількість ААХ в одній клітині також була нижчою у новонароджених із зони екологічного комфорту – у 1,16 рази порівняно з аналогічним показником у новонароджених із зони з переважним радіаційним ураженням та у 1,21 разу – у новонароджених із хімічно забруднених територій. Число асоційованих хромосом в одній клітині було найменшим у новонароджених із зон екологічного комфорту, а у дітей із зони переважного хімічного та радіаційного забруднення цей показник був вищим відповідно у 1,64 та 1,60 рази.

Варто зазначити, що в лімфоцитах периферійної крові, стимульованих мітогеном фіттемаглютиніном до проліферації, визначено неоднакову кількість ААХ. Середня частота асоціацій на клітину дорівнювала 0,89. При цьому відмічено коливання кількості асоційованих груп акроцентриків в клітині, а також кількості акроцентричних хромосом в асоціації.

Важливим фактом є те, що загальна кількість асоційованих хромосом у клітині характеризує їхню асоціативну здатність об'єктивніше, ніж інші показники асоціацій [10]). У деяких метафазах акроцентричні хромосоми вступали в асоціації не тільки між собою, але й з прицентромерною ділянкою першої та другої

хромосом, де розміщена вторинна перетяжка. Подібну картину спостерігали інші автори, які виявляли наявність асоціацій коротких плечей супутникових хромосом зі специфічними районами хромосом 1, 2, 9, 16 [10, 14]. Така особливість може бути зумовлена функціями ДНК гетерохроматинових районів і свідчити в користь кон'югаційної гіпотези утворення ААХ. Великі відмінності за цією ознакою між гомологічними і негомологічними хромосомами зумовлюють варіабельність ААХ. Хромосоми з довшою ниткою супутника (ядерцева перетяжка) вступають в асоціації з більшою частотою, ніж хромосоми з короткою супутниковою ниткою. Хромосоми, які мають короткі ядерцеві перетяжки, делецію короткого плеча, що не містить вторинної перетяжки, рідко беруть участь в асоціаціях [5]. З цього випливає, що морфологічні зміни супутникової нитки взаємопов'язані з активністю ядерцевих організаторів – кількістю і активністю локалізованих в ньому рибосомних генів. Їх делеція або інактивація супроводжуються зниженням здатності акроцентричних хромосом до асоціації, що було підтверджено методом гібридизації *in situ* і методом посріблення [13]. Окрім того, ектопічна кон'югація гетерохроматинових ділянок у метафазі, окрім ААХ, проявляється ближчим розміщенням гомологічних хромосом, специфічним групуванням деяких негомологічних хромосом, ААХ з районами вторинних перетяжок хромосом 1, 2, 16, 9 і з теломерами інших хромосом.

Наступним етапом роботи було дослідження асоціативної здатності хромосом залежно від їх групової належності. В кожній групі найбільшу здатність до асоціацій мали хромосоми 21 (22,11 %), 13 (21,62 %) і 14 (20,96 %), найменшу – хромосоми 15 (18,04 %) і 22 (17,27 %). Варто зазначити, що кількість асоційованих хромосом групи D переважала таку групи G. При аналізі особливостей формування парних асоціацій серед хромосом групи D достовірних відмінностей не виявлено. Серед хромосом груп D-G переважно асоціювали хромосом 13 і 21. Інші хромосоми об'єднувалися з однаковою частотою, хоча хромосома 21 частіше асоціювала з хромосомами групи D, ніж хромосома 22. Окрім того, в комбінаціях хромосом групи G також відмічено більшу тенденцію до асоціювання хромосоми 21 порівняно з хромосомою 22. Останнє можна пояснити тим, що в інтерфазному ядрі формуються супутникові асоціації впродовж тривалої кон'югації гомологічних локусів гетерохроматинових районів супутникових ниток, які переносяться через мітоз і реєструються на метафазних пластинках [3]. Ймовірно, гетерохроматинові ділянки хромосоми 21 мають більше гомологічних локусів з хромосомами групи D, тому вони частіше об'єднувалися.

Отримані результати частоти ААХ корелювали з показниками частоти ХА (г коливався від 0,68 до 0,84), що підтвердило негативний вплив екологічних

умов проживання на імуногенетичний статус та адаптивні можливості людини.

## ВИСНОВКИ

1. Загальна кількість хромосомних аберацій у дітей із зони екологічного благополуччя була відповідно у 2,0 та у 2,3 рази нижчою за аналогічний показник у новонароджених із зони хімічного та радіаційного забруднення.

2. У обстежених новонароджених із зони екологічного комфорту питома вага аберацій хромосомного і хроматичного типів становила відповідно 24,2 і 75,8 %, зони хімічного забруднення (відповідно 21,0 і 79,0 %) та зони переважно радіаційного забруднення (відповідно 30,2 і 69,8 %).

3. У новонароджених із зони радіаційного забруднення зустрічалися поодинокі дицентрики, частота кільцевих хромосом була вищою у 5,0 та в 3,3 рази, відповідно, порівняно з такою у новонароджених із зони екологічного комфорту та хімічного забруднення.

4. У групі новонароджених із зони хімічного забруднення помітно більшою була кількість аберацій хроматидного типу: частота одиночних фрагментів переважала таку у дітей екологічно сприятливої зони та зони переважного радіаційного забруднення відповідно у 2,0 та 1,3 рази.

5. Встановлено більшу частоту клітин з ААХ у новонароджених із зон хімічного та радіаційного забруднення відповідно на 7,8 % і 9,9 % порівняно з такою у дітей із зони екологічного благополуччя.

6. Число асоційованих хромосом в одній клітині було найнижчим у новонароджених із зони екологічного комфорту, а у дітей із зон хімічного та радіаційного забруднення цей показник був вищим відповідно у 1,64 та 1,60 рази.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку полягають у вивченні частоти хромосомних аберацій та асоціацій акроцентричних хромосом при різних патологічних станах новонароджених.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. База даних для аналізу количественных характеристик частоты хромосомных абераций в культуре лимфоцитов периферической крови человека / Н. П. Бочков, Н. А. Попова, Л. Д. Катосова, В. И. Платонова // Вестн. РАМН. – 2001. – Т. 37, № 2. – С. 21-29.
2. Зерова-Любимова Т. Е. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини : метод. рекомендації. / Т. Е. Зерова-Любимова, Н. Г. Горюченко // – Київ, 2003. – 24 с.
3. Зинченко Л. И. Частота и распределение ассоциаций акроцентрических хромосом в лимфоцитах человека / Л. И. Зинченко, А. Р. Круминь, И. А. Вевере // Цитология и генетика. – 1986. – Т. 20, № 2. – С. 102-106.

4. Ковалева С. М. Изучение ассоциаций акроцентрических хромосом у детей / С. М. Ковалева, Т. Б. Палкина // Цитология и генетика. — 1980. — № 2. — С. 64-67.
5. Кузьмина Н. С. Экспрессирование геномной нестабильности в лимфоцитах детей, проживающих в условиях длительного действия радиационного фактора / Н. С. Кузьмина, И. И. Сусков // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2000. — Т. 40, № 5. — С. 615-620.
6. Настюкова В. В. Цитогенетические эффекты у детей при разных условиях воздействия малых доз ионизирующей радиации / В. В. Настюкова, Е. И. Степанова, В. И. Глазко // Цитология и генетика. — 2002. — № 6. — С. 38-45.
7. Педан Л. Р. Оцінка стабільності хромосом лімфоцитів периферичної крові осіб, які постраждали від дії факторів Чорнобильської аварії, за допомогою тестуючого мутагенного навантаження *in vitro* / Л. Р. Педан, М. А. Пілінська // Доповіді Національної академії наук України. — 2004. — № 12. — С. 175-179.
8. Пономарева А. В. Спектр хромосомных аберраций человека при рутинном и дифференциально (GTG) окрашивании / А. В. Пономарева, В. Г. Матвеева, Л. П. Осипова // Цитология и генетика. — 2001. — № 6. — С. 38-42.
9. Рівень спонтанних хромосомних аберрацій у дітей з екологічно чистого регіону, встановлених при цитогенетичному аналізі рівномірно забарвлених метафазних хромосом / М. А. Пілінська, С. С. Дибський, О. В. Шеметун, О. О. Талан // Цитология и генетика. — 2004. — № 6. — С. 45-48.
10. Фролов А. К. Иммуноцитогенетика / А. К. Фролов, Н. Г. Арцимович, А. А. Сохин. — М.: Мед., 1993. — 239 с.
11. Чеботарев А. Н. Закономерности хромосомной изменчивости соматических клеток человека / А. Н. Чеботарев // Вестн. РАМН. — 2001. — Т. 37, № 10. — С. 64-69.
12. Екологічний паспорт Івано-Франківської області (<http://www.menr.gov.ua/content/article/5982>)
13. Jalperin-Lemaitre M. Comparison of acrocentric association in male and female cells: Relationship to the active nucleolar organizers / M. Jalperin-Lemaitre, I. Hens, B. Sell // Hum. Genet. — 1980. — Vol. 54. — P. 349-353.
14. Scarpato R. Acrocentric chromosome frequency in spontaneous human lymphocyte micronuclei, evaluated by dual-color hybridization, is neither sex- nor age-related / R. Scarpato, L. E. Andini, L. Migliore // Mut. Res. — 1996. — Vol. 372, № 2. — P. 195-204.

КОЧЕРГА З. Р., КОВАЛЬЧУК Л. Е.

### ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ РАЗЛИЧНЫХ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ РАЙОНОВ ИВАНО-ФРАНКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

**Резюме.** С целью установления частоты и спектра хромосомных aberrаций, ассоциаций акроцентрических хромосом у новорожденных из разных экологических районов Прикарпатья проанализированы 5220 метафазных пластинок 187 детей. Установлено, что у новорожденных из районов экологического комфорта общее количество хромосомных aberrаций была ниже по сравнению с таковой у новорожденных с территорий с химическим и радиационным загрязнением соответственно в 2,0 и в 2,3 раза. Удельный вес aberrаций хромосомного и хроматидного типов у детей из районов экологического благополучия составлял соответственно 24,2 и 75,8 %, районов химического загрязнения - 21,0 и 79,0 % и районов радиационного загрязнения - 30,2 и 69,8 %. Выявлено большую частоту клеток с ассоциациями акроцентрических хромосом у новорожденных с территорией химического поражения на 7,8 % и радиационного - на 9,9 %, чем у детей из районов экологического комфорта. У последних число ассоциированных хромосом в одной клетке было низким. Полученные результаты частоты ассоциаций акроцентрических хромосом коррелировали с показателями частоты хромосомных aberrаций ( $r$  колебался от 0,68 до 0,84), что подтвердило негативное влияние экологических условий проживания на иммуногенетический статус и адаптивные возможности человека.

**Ключевые слова:** хромосомные aberrации, ассоциации акроцентрических хромосом, новорожденные, экологические районы.

KOCHERHA Z. R., KOVALCHUK L. YE.

### CYTOGENETIC EFFECTS IN NEWBORNS FROM DIFFERENT ECOLOGICAL DISTRICTS OF IVANO-FRANKIVSK REGION

**Summary.** 5220 metaphase plates of 187 infants from different ecological districts of Precarpathia have been analyzed with the aim to determine the frequency and spectrum of chromosomal aberrations, associations of acrocentric chromosomes in newborns. It was determined that the total number of chromosomal aberrations in newborns from districts of ecological comfort was 2,0 and 2,3 times lower as compared to newborns from zones with chemical and radiation contamination. The specific weight of aberrations of chromosomal and chromatid types in children from districts of ecological well-being made up respectively 24,2 and 75,8 %, — from districts of ecological contamination - 21,0 and 79,0 %, zones of radiation pollution — 30,2 and 69,8 %. The frequency of cells with associations of acrocentric chromosomes was 7,8 % higher in children from zones of chemical contamination and 9,9 % from zones of radiation pollution as compared to the children from districts of ecological comfort. In the latter the number of associated chromosomes within one cell was the lowest. The obtained results of the frequency of associations of acrocentric chromosomes correlated with the frequency indices of chromosomal aberrations ( $r$  correlated from 0,68 to 0,84), that proved the negative influence of ecological living conditions on immunogenetic status and adaptive human capabilities.

**Key words:** chromosomal aberrations, associations of acrocentric chromosomes, newborns, ecological zones.

MAGDALENA J. KOZIOL<sup>1</sup> AND JOHN B. GURDON<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Department of Genetics, Yale University School of Medicine, 333 Cedar Street, New Haven, CT 06510, USA*

<sup>2</sup>*Wellcome Trust/Cancer Research UK Gurdon Institute, University of Cambridge, Tennis Court Road, Cambridge CB2 1QN, UK*

## REVIEW ARTICLE TCTP IN DEVELOPMENT AND CANCER

Correspondence should be addressed to Magdalena J. Koziol, magdalena.koziol@yale.edu

Received 10 January 2012; Revised 24 February 2012; Accepted 24 February 2012

Academic Editor: Malgorzata Kloc

Copyright © 2012 M. J. Koziol and J. B. Gurdon. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. The translationally controlled tumor protein (TCTP) is highly conserved among animal species. It is widely expressed in many different tissues. It is involved in regulating many fundamental processes, such as cell proliferation and growth, apoptosis, pluripotency, and the cell cycle. Hence, it is not surprising that it is essential for normal development and, if misregulated, can lead to cancer. Provided herein is an overview of the diverse functions of TCTP, with a focus on development. Furthermore, we discuss possible ways by which TCTP misregulation or mutation could result in cancer.

### INTRODUCTION

TCTP was first identified in tumor cells. Since its mRNA has all sequence and structural characteristics of translationally controlled mRNAs, it was named “Translationally Controlled Tumor Protein” [1, 2]. It is also known under many different names, such as histamine releasing factor (HRF), tumor protein translationally controlled (Tpt1), p23, and fortilin. The protein is highly conserved across different species [3], is ubiquitously expressed, but the level of the mRNA varies depending on the cell type [4, 5] and developmental stage [6]. A wide range of extracellular stimuli can rapidly regulate its mRNA level. Examples range from cytokines to calcium levels [7, 8]. Translational regulation of the mRNA adds another layer of TCTP level diversity [9]. TCTP expression seems to be highly regulated at many levels by many distinct mechanisms. It is not surprising that it is associated with an array of different biological activities, such as the cell cycle [3, 10], apoptosis [11–15], cytoskeleton [10, 16, 17], protein synthesis [18], immune response [19], development [6, 20–22], and cancer [11, 23, 24]. In recent years the protein has attracted most attention on account of its role in tumor reversion and its crucial role in development [21, 23]. In this paper we outline what is known so far about TCTP in development with the underlying molecular events and discuss how its misregulation might result in cancer.

### TCTP PROMOTES CELL PROLIFERATION AND GROWTH

TCTP knockdown studies in *Drosophila* cause lethality in late first-instar larvae and result in reduced cell number, cell size, and organ size [21]. This indicates an effect on cell proliferation and growth, which is regulated mainly by the TOR pathway.

The TOR pathway is regulated by nutrient and energy availability, as well as hypoxia. It integrates signals from many pathways, such as insulin signaling, growth factors, and amino acids. It not only regulates cell growth and proliferation, but also cell motility, cell survival, protein synthesis, and transcription. The pathway is named after the Target of Rapamycin (TOR), a serine-threonine kinase, encoded by the FRAP1 gene. In the presence of growth-promoting signals, receptors on the cell membrane are activated that lead to the activation of the serine-threonine kinase Akt and ultimately TOR. In mammals, the protein TOR is either bound to the protein Raptor (complex TOR1) or to the protein Rictor (complex TOR2). The TOR1 complex is sensitive to the bacterial product rapamycin and is involved in mRNA translation and ribosome biogenesis. The other rapamycin-insensitive complex TOR2 regulates cell survival and the cytoskeleton (reviewed in [25]). It regulates the cytoskeleton by stimulating various proteins, for example, actin fibers [26]. It also phosphorylates the serine-threonine kinase Akt, which initially leads to TOR activation [27].



TOR1 is activated by an increase in nutrient levels, growth factors, and stress [28]. These extracellular signals activate a cascade of proteins within the cell, leading to the activation of the GTPase Rheb, that ultimately activates TOR1. TOR1 then targets various downstream factors, such as the serine-threonine kinase S6K and the protein 4EBP1 (reviewed in [25]). S6K is known to phosphorylate many proteins. One major target is the S6 ribosomal protein. When nutrients are sparse, the S6 ribosomal protein is bound to the eIF3 complex, which is involved in the initiation of translation by recognizing the 5' cap structure of mRNAs. mRNAs that contain a 5' polypyrimidine tract, referred to as 5' TOP, are important targets of eIF3 translational activation [29, 30]. These transcripts generally encode further ribosomal proteins and translation elongation factors. When the availability of nutrients increases, TOR is activated, causing an increase of S6K. Ultimately, S6 becomes phosphorylated, which causes the eIF3 complex to be released resulting in the activation of translation [31]. Various mRNAs become translated, in particular the mRNAs with a 5' TOP region that encode proteins involved in translation. This subsequently leads to the production of proteins required for translation, overall leading to the amplification of translation.

The other TOR1 target, 4EBP1, is a translation repressor. 4EBP1 binds to the eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E), which recruits 40S ribosomal subunits to the 5' end of mRNAs to initiate translation. Interaction of 4EBP1 and eIF4E results in the inhibition of translation. Upon TOR1 activation, 4EBP1 is phosphorylated, resulting in the dissociation from eIF4E, allowing eIF4E to initiate translation [32].

The entire TOR1 cascade and the increased protein synthesis required the activation of Rheb. Studies in *Drosophila* showed that mutant Rheb resulted in smaller cell sizes and numbers, as observed in the absence of TCTP. It was then determined that TCTP associates with Rheb. This is likely to be conserved between species, as human TCTP was able to rescue *Drosophila* TCTP mutants [21]. This observation directly links TCTP with the TOR pathway, explaining its effect on cell proliferation and growth. In the absence of TCTP, Rheb is no longer active, leading to a decrease in TOR1 activity and ultimately a decrease in protein synthesis in response to external growth-stimulating stimuli. It is known that TCTP responds to many external stimuli. This suggests that the interaction of TCTP with the TOR1 complex might be the reason for the TCTP responsiveness to many external signals [7, 8]. It would be interesting to investigate the connection of TCTP with the TOR2 pathway. Since cells are smaller in TCTP mutants, it is likely that the TOR2 pathway that also regulates the cytoskeleton is involved. To test if TCTP has an effect on the TOR2 pathway, one could analyze the effect of TCTP in the presence of rapamycin. Since rapamycin inhibits the TOR1 activity, it is possible to investigate if the absence of TCTP still has a function on the cell size and growth. If this is the case, it would be interesting to analyze the level

of the major TOR2 components in the absence of TCTP. Further studies, for example, with mutants in a TCTP depleted background could help to elucidate if and where in the TOR2 pathway TCTP could act (Figure 1).

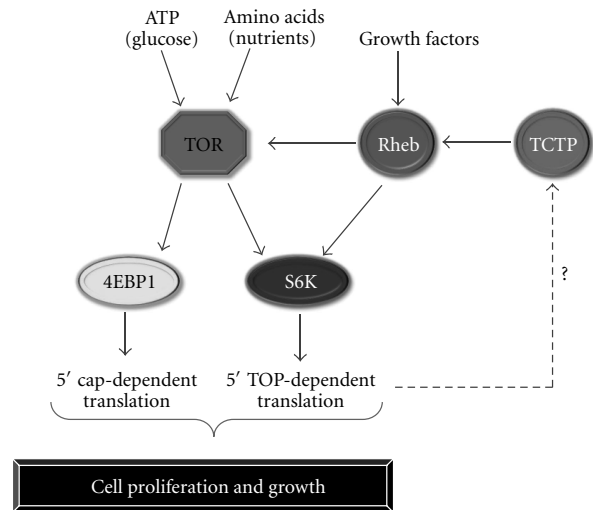


FIGURE 1: TCTP can activate the TOR pathway and promote cell proliferation and growth.

As described above, TOR1 activates the S6K kinase, which activates S6 and leads to translation of mRNAs, in particular of mRNAs that contain the 5' TOP tract [29, 30]. TCTP mRNA itself contains the 5'-TOP domain [9]. This suggests that TOR1 might activate TCTP translation, via S6K and S6. Since TCTP activates TOR1 by binding to Rheb, the activator of TOR1, it is possible that TCTP not only activates TOR1, but also provides a positive feedback mechanism. Mutating the 5' TOP domain of TCTP might help to determine if TCTP is actually activated by this route. If this is the case, overexpression of S6K should increase TCTP protein levels, which will in turn promote even more TOR1 activity. S6K could act as a major regulator of TOR1, since it also inactivates the repressor TOR1 by phosphorylation, suggesting a positive feedback mechanism [33]. TCTP could also act in this way, providing a positive feedback mechanism to upregulate TOR. When TCTP is high, it activates TOR1, which in turn leads to the phosphorylation of S6 by S6K and increased translation. This might again lead to an increased TCTP protein level that increases TOR1 activation.

Even though abnormal cell proliferation and growth can be explained by TCTP interaction with the TOR pathway, this does not fully explain why development is ultimately arrested. This suggests that TCTP has also a major function that lies outside of the TOR pathway.

### TCTP INHIBITS APOPTOSIS

In the early development of mice, TCTP mRNA and protein levels are significantly increased from embryonic day E3 to E5, when they reach a maximum level. Selective depletion of TCTP in the uterus at E3 resulted in reduced

numbers of implanted embryos compared to wild-type embryos [34]. In knockout mice, heterozygous mutants of TCTP had no obvious developmental effects, but homozygous mutants were lethal between E9.5 and E10.5 [22]. Severe abnormalities became most prominent at E5.5, which is when TCTP level is normally at its highest. Not only did the mice embryos appear smaller, but the epiblast that eventually develops into the fetus also contained a significantly lower cell number. The reason for this was determined to be a misregulation of apoptosis [22].

Apoptosis is a crucial part of the life of a multicellular organism. It is a highly regulated process, resulting in programmed cell death. Insufficient apoptosis may result in accumulation of mutations and uncontrolled cell proliferation, such as in cancer. Apoptosis can be induced by extracellular or intracellular signals and involves the activation of various regulatory proteins that activate the apoptotic pathway. This process is highly regulated, so that apoptosis is not induced unnecessarily, and can even be stopped if the need for apoptosis is no longer required. The intracellular apoptotic pathway is mainly regulated with the help of mitochondria, which supplies the cell with energy. A change in the permeability of the mitochondrial membrane can cause apoptotic proteins to leak into the cell. Pores called mitochondrial outer membrane permeabilization pores (MACs) regulate the permeability of the mitochondrial membrane to apoptotic proteins. Proteins belonging to the Bcl-2 protein family can regulate these MACs [35]. The protein Bax, when activated, dimerizes within the mitochondrial membrane. This dimerization promotes MAC pore formation, causing apoptotic proteins to enter the cell. In contrast, the proteins Bcl-2 and Mcl-1 inhibit MAC formation, preventing the influx of apoptotic proteins into the cell (reviewed in [36]). Apoptotic proteins that can be released via MACs into the cell are generally called small mitochondria-derived activator of caspases (SMACs). These can bind to inhibitors of apoptosis proteins (IAPs) within the cell. IAPs are usually bound to cysteine proteases that are referred to as caspases [37]. These caspases are enzymes that can degrade intracellular proteins, which ultimately cause the degradation of the entire cell. Often, these caspases need to be proteolytically cleaved in order to become active. In addition to SMACs, MAC pores also release the protein cytochrome c. Cytochrome c can then form a complex called apoptosome, by binding to ATP, the apoptotic protease activating factor 1 (Apaf1) and procaspase-9. This results in the proteolytic cleavage of pro-caspase 9 into the enzymatically active form caspase 9, overall activating cellular degradation [38].

In a normal cell, the mitochondrial membrane is not permeable to SMACs. As a result, no cytochrome c is in the cell to activate caspase 9. Another class of inhibitor, the IAP proteins, are bound to caspases. Upon an apoptosis-inducing signal, the mitochondrial membrane is permeabilized, releasing SMACs and cytochrome c into the cell. SMACs bind IAPs, which release caspases, and cyto-

chrome c converts caspase 9 to its active form (reviewed in [36]). This results in intracellular digestion and cell death. The necessity for different factors to be exported by the mitochondria shows the high level of regulation. This is not surprising, as a malfunction of the system would be detrimental to the cell.

TCTP also seems to play an important role in controlling the potentially suicidal pathway. It was found to inhibit the proapoptotic protein Bax that promotes MAC pore formation by dimerizing in the mitochondrial membrane. TCTP inserts itself into the mitochondrial membrane, preventing Bax from dimerizing [22]. This prevents MAC pore formation and inhibits any flux of apoptosis promoting factors into the cell [15]. Another study showed that TCTP also binds to Mcl-1. As discussed above, Mcl-1 inhibits MAC formation. Since binding of TCTP was found to stabilize Mcl-1, TCTP increases the block on MAC formation and ultimately prevents apoptosis [13, 14].

It remains to be investigated what happens to TCTP when apoptosis is initiated. It is possible that the TCTP protein is actively degraded or isolated from the system, or that the TCTP mRNA level decreases. In both cases, it is likely that a factor is required for TCTP inactivation. Pull-down studies and promoter analysis when apoptosis is induced could help to find important regulators of TCTP.

#### TCTP IN PLURIPOTENCY AND NUCLEAR REPROGRAMMING

During development cells become committed and differentiate from one cell into many distinct cell types. Embryonic stem (ES) cells are pluripotent cells derived from the inner cell mass of the blastocysts of an early embryo. In contrast to committed or differentiated cells, pluripotent cells can differentiate into any fetal or adult cell type and are capable of self-renewal and unlimited proliferation [39]. These have tremendous potential in medicine, as ES cells could be differentiated into any cell type or even tissue of the body and be used for potential cell replacement therapies.

ES cells are characterized by a particular pattern of gene expression. For example, various genes are upregulated in ES cells and are frequently used as pluripotency markers. Oct4 seems to be an important regulator of pluripotency and differentiation [40]. It represses or activates expression of different genes, which occurs either directly by binding to promoter regions or indirectly by neutralising transcription activators [41]. Oct4, also known as Oct3, is a member of the POU transcription family [42]. These are transcription factors that bind via an octameric sequence to an AGTCAAAT consensus sequence [41]. The gene is expressed in early mammalian embryos, during gametogenesis, in ES cells [43], and occasionally in tumours [44]. After gastrulation, Oct4 becomes silent in mouse and human mammalian somatic cells [45]. In mouse oocytes, Oct4 mRNA is present as a maternal transcript [46] and it is downregulated when development proceeds [47]. It is essential, but not sufficient to maintain cells in an un-

differentiated state [48]. During embryonic development, Oct4 is expressed in early blastomeres. Then, it becomes restricted to the inner cell mass, and is down regulated in the trophectoderm and primitive endoderm [47]. Oct4 is widely conserved. Homologues even exist in early amphibian development, where they also act as suppressors of cell fate commitment. Even though so far ES cells have not been derived from amphibians, the *Xenopus laevis* version of Oct4, Pou91, was able to fully support mouse ES cell self-renewal [49]. This suggests a similar function for Pou91 in pluripotency.

Pluripotency also requires other factors, for example, the leukaemia inhibitory factor (LIF). LIF is a key molecule required for self-renewal and pluripotency in mouse ES cells [50, 51], but not for monkey or human ES cells [52]. It is known to bind to the heterodimer LIF receptor—gp130 and to activate the transcription factor STAT3 by phosphorylation [53]. Interestingly, overexpression of the gene Nanog can bypass the requirement for LIF in mouse ES cells [54]. Nanog is also required for maintaining the undifferentiated state of early postimplantation embryos and ES cells [54, 55], making Nanog an important regulator of pluripotency. There are also other components required, such as bone morphogenic proteins (BMP) that activate the inhibitor of differentiation (Id), which represses differentiation

[56]. Another important regulator is Sox2, which cooperatively binds the Oct4 protein and activates genes promoting pluripotency [57], but represses its inhibitors [58].

Despite obtaining the ES cells from blastocysts, ES or ES-cell-like cells can be obtained by nuclear reprogramming, a term introduced to describe the restoration of the embryonic pattern of gene expression [59]. Nuclear reprogramming was first demonstrated in nuclear transfer experiments. *Xenopus laevis* nuclei of differentiated cells were transplanted into enucleated frog eggs. This gave rise to normal fertile adult frogs, illustrating that differentiated cells can become reprogrammed and give rise to an entire new organism [60, 61]. Another way to reprogram nuclei was achieved when cells were fused to each other [62, 63]. Cell fusions with ES cells rejuvenated somatic cells that could differentiate into many different cell types. In these hybrids the silent gene Oct4 was reactivated [64]. Fusion experiments with an increased expression of the pluripotency gene Nanog increased nuclear reprogramming efficiency by 200-fold [65]. Nowadays, the most common way somatic cells are reprogrammed to an embryonic-like pattern of gene expression is by overexpressing different factors, such as Oct4, Sox2, c-Myc, and Klf4 under ES cell culture conditions [66]. Surprisingly, Nanog was not required, even though it seemed to promote nuclear reprogramming in cell fusion experiments [65]. These ES-like cells had normal ES cell morphology, a gene expression pattern typical for normal ES cells and could differentiate into all three germ layers. They were named iPS cells, induced pluripotent stem cells [66]. Even though the generation of iPS cells is a very convenient way to generate ES

cells, this approach does not reveal the mechanism underlying nuclear reprogramming. Also, it does not identify novel factors that are involved in this process.

To better understand the process of nuclear reprogramming, nuclear transfer experiments of somatic cells into *Xenopus* oocytes were carried out. It was found that even human or mouse nuclei could be reprogrammed by frog oocytes and induce an ES cell or ES cell-like pattern of gene expression [67]. For example, genes such as Oct4, Nanog, and Sox2 became transcriptionally active upon nuclear transfer [67]. Using this system, novel molecules were isolated that interact with the promoter region of Oct4. One of these molecules was TCTP. Further functional assays revealed that it in fact TCTP changed the transcriptional level of Oct4 and even Nanog in human nuclei, genes essential for successful nuclear reprogramming [68]. A similar effect of TCTP was found in bovine oocytes, suggesting a conserved function of TCTP in activating pluripotency [69]. TCTP knockout mice have an abnormal number of cells in the epiblast [22]. The epiblast is formed from the inner cell mass of the blastocyst, from which ES cells can be obtained. Since TCTP activates the pluripotency genes Oct4 and Nanog, it is possible that, in the TCTP knockout mice, the epiblast does not develop normally due to misregulation of pluripotency genes such as Oct4 and Nanog.

It would be interesting to determine if TCTP activates also other pluripotency genes such as Sox2 and Klf4. TCTP might promote pluripotency in two different ways, namely, by (1) activating pluripotency genes and (2) inhibiting somatic gene expression. Genomewide studies in the absence of TCTP could help to determine what other genes TCTP regulates. Another important question is whether TCTP is sufficient for nuclear reprogramming and if its overexpression in somatic cells could replace the four reprogramming factors used to make iPS cells. Even if it does not replace these four factors, it could increase the generation of iPS cells, a currently very inefficient process.

Nuclear actin polymerization has been reported to be required for Oct4 activation in *Xenopus laevis* oocytes [70]. Since TCTP has been found to contain an actin-binding site [17], it is possible that it might interfere with pluripotency gene regulation by interfering with actin. Testing actin polymerization in the absence and presence of TCTP, as well as the effect on Oct4, would help to understand any possible interactions required to induce pluripotency. These experiments could also be analyzed Genomewide, which will greatly help to elucidate the underlying network required to establish pluripotency. Using TCTP as bait to pull down interaction partners together with Genomewide Chromatin Immunoprecipitation analysis of TCTP and its interaction partners will also contribute towards understanding how pluripotency is established.

Another protein that has been found to interact with TCTP in *Xenopus* oocytes is nucleoplasmin Npm1 [71]. Similar to TCTP knockout mice, mice deficient in Npm1 are embryonic lethal and have smaller embryo sizes [72].

Npm1 is a very abundant protein. In fertilized *Xenopus* eggs, it is involved in the decondensation and hence transcriptional activation of the paternal genome provided after normal fertilization by the sperm (reviewed in [73]). It is possible that TCTP not only activates pluripotency genes, but also that it has a role in paternal gene activation by interacting with Npm1. Disturbing the interaction of TCTP and Npm1 could show if TCTP is also involved in this process. But it is possible that pluripotency and paternal and maternal genome activation is actually not that different. After all, when the genome becomes transcriptionally active, it is set as such, so that it can proliferate and differentiate into an entire organism. Hence, zygotic genome activation could be regarded as nuclear reprogramming that occurs naturally in nature, without the need of nuclear transplantation, cell fusion experiments, or overexpression of a few transcription factors.

#### CELL CYCLE REGULATION OF TCTP

The cell cycle describes the stages a cell has to go through to divide and duplicate its genome. In eukaryotes, the cell cycle is divided into four phases: (1) the G1 phase, in which the cell grows and makes sure it is prepared for DNA replication, (2) the S or synthesis phase, where the DNA is duplicated, the (3) G2 phase, in which the cell ensures it is ready for mitosis, and (4) the M phase, in which cell growth stops and the cell divides its DNA and other cellular components giving rise to two cells. There is also an additional phase, which is not part of the cell cycle, G0, in which the cell has exited the cell cycle and has stopped dividing [74]. Since the cell cycle is crucial for the survival of the cell and generation of a multicellular organism, the process is highly controlled. There are many proteins that control each phase and that detect and repair genetic damage, as well as avoiding the propagation of mutations [74]. Any misregulation might result in uncontrolled cell proliferation and ultimately cancer. The key enzymes regulating the progression from one phase into the next are called cyclins and cyclin-dependent kinases. There are also many other proteins, such as the serine-threonine protein kinase polo-like kinase 1 (PLK1) and the protein checkpoint with forkhead and ring finger domains (CHFR).

The protein CHFR is an E3 ubiquitin ligase that can detect microtubule abnormalities. It delays the G2 to mitosis transition when it is exposed to altered microtubules. Microtubules are part of the cytoskeleton and act in mitosis and move the duplicated genomes into the forming daughter cells. CHFR is usually present in an inactive form, unable to carry out ubiquitination. When microtubules are damaged, CHFR becomes activated [75]. CHFR then ubiquitinates PLK1 that results in PLK1 degradation [76]. The kinase PLK1 is required in the late G2 and early mitotic phases. It regulates spindle assembly and centrosome maturation, which is a microtubule-organizing center. PLK1 phosphorylates and activates Cdc25C, which dephosphates and activates the cyclins required for mitosis, the cyclinB/cdc2 complex [77, 78]. Any loss of

PLK1 can induce a block in cell cycle progression and lead to apoptosis. PLK1 overexpression is frequently observed in connection with centrosome abnormalities, improper segregation of chromosomes and tumor cells.

Although the TOR pathway might be indirectly involved in cell cycle regulation by responding to growth factors and energy levels and driving cell proliferation, TCTP seems to be involved more directly in the cell cycle. For example, TCTP expression is upregulated upon entry into the cell cycle, but when overexpressed, cell cycle progression is delayed [10]. TCTP also has a tubulin-binding site that allows it to bind to microtubules in a cell-cycle-dependent way. As a result, it is recruited to the mitotic spindle during metaphase, but is released at the M/G1 transition [10]. Furthermore, TCTP interacts with CHFR that interacts with microtubules [79]. Upon depolymerization of the microtubules, CHFR and TCTP interaction is diminished. It has been suggested that this might provide a mechanism by which CHFR senses microtubule abnormalities that results in CHFR activation, PLK1 degradation, and ultimately cell cycle arrest [79]. It would be interesting to determine if CHFR can bind with the same affinity to microtubules in the absence of TCTP, or if it is no longer sensitive to microtubule abnormalities in the absence of TCTP, confirming the proposed model. In addition to binding to CHFR, TCTP can be phosphorylated by the substrate of CHFR, PLK1 [80]. This presumably leads to a decrease in the affinity of TCTP for microtubules or CHFR. When PLK1 phosphorylation sites on TCTP are blocked, a dramatic increase in multinucleated cells is observed suggesting that the completion of mitosis is inhibited [81]. This suggests that TCTP is crucial in cell cycle regulation and that its phosphorylation by PLK1 is required for accurate exit from mitosis. In the TCTP mutants that cannot become phosphorylated, an increase in apoptosis is also observed [81]. Bearing in mind that TCTP is involved in apoptosis, it is possible that PLK1 acts via TCTP to inhibit apoptosis. TCTP phosphorylation by PLK1 causes cell cycle progression. It is possible that this modified TCTP might have inhibitory effects on the apoptotic pathway. In this way, TCTP could make sure that when cell cycle progresses no apoptosis is induced. In contrast, if it is not modified by PLK1 during mitosis, it might induce apoptosis via the different routes described above. It would be revealing to investigate the role of the modified TCTP protein in apoptosis.

#### TCTP IN CANCER

TCTP has been associated with tumorigenesis and cancer since its discovery in tumor cells [1, 2]. It was not until tumor reversion screens that TCTP got attention as a key player in cancer (Figure 2) [11, 23]. Tumor reversion is a process by which some cancer cells lose their malignant phenotype. Studying this process might help to understand how cancer can be inhibited and ultimately lead to a cure. To understand this process on a molecular level, tumor cells were grown in the presence of the H1

parvovirus [23]. This virus preferentially kills tumor cells, which in turn allows for selection of cells that revert back to a normal, nonmalignant phenotype [82, 83]. To identify which genes are most likely to be involved in this process, the level of gene expression was compared between malignant and reverted state. The TCTP gene expression level showed the largest difference between malignant and reverted state. A high level associates with tumorigenesis and a low level with normal cell growth (124 times higher TCTP level in tumor cells versus revertants). This was confirmed in several different tumor cell lines, suggesting that it is a universal gene that is implicated in tumor reversal [23]. Furthermore, knockdown experiments of TCTP in various malignant cell lines increased tumor reversal by approximately 30% [11].

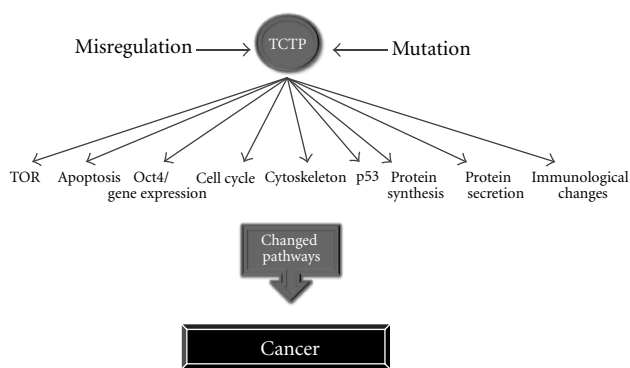


FIGURE 2: Pathways in which TCTP misregulation or mutations could cause cancer.

The p53 protein is one of the most famous tumor suppressors and is often referred to as the “guardian” of cancer. It is a transcription factor and regulates the transcription of various genes. It can activate the transcription of DNA repair genes when the DNA is damaged, through genes involved in cell cycle and initiate apoptosis by regulating genes such as Bax and Bcl-2 [84]. In response to stress such as DNA damage, it either induces repair genes to repair the damage, cell cycle arrest to prevent the replication of damaged DNA, or induces apoptosis to eliminate potentially malignant cells. Various signals are responsible for whether p53 induces repair, cell cycle arrest, or apoptosis (reviewed in [85]).

To better understand how TCTP levels control cancer, the interaction between TCTP and p53 has been studied in more detail. It was found that TCTP overexpression can lead to p53 degradation. This was accompanied by the observation that p53 was no longer able to induce apoptosis [24]. This suggested that TCTP is an important regulator in the p53 pathway and also links p53 with apoptosis.

MDM2 is a transcriptional target of p53. When overexpressed, MDM2 ubiquitinates and degrades p53, providing a negative feedback mechanism. TCTP was found to inhibit MDM2 autoubiquitination and to promote MDM2-mediated ubiquitination of p53, which ultimately leads to p53 degradation [86]. In addition, p53 was

found to downregulate TCTP levels [23] and to promote TCTP exosome secretion [87, 88]. This shows that p53 and TCTP antagonize each other. Similar evidence comes from a different observation. The dsRNA-dependent protein kinase (PKR) increases p53 transcriptional function [89]. Mice depleted of PKR had altered TCTP protein levels. Further analysis showed that PKR directly interacts with TCTP mRNA. This interaction is required for PKR activation [9]. Hence, the presence of PKR might sequester TCTP mRNA and remove free TCTP mRNA from the RNA pool that would otherwise be available for translation. Hence, a higher level of PKR might be associated with lower TCTP protein levels. As PKR activates p53 and counteracts TCTP, it adds another layer of antagonistic control between TCTP and p53. The level of both p53 and TCTP might determine which pathway to choose, cell cycle arrest or apoptosis.

As outlined above, TCTP misregulation has an impact on the TOR pathway, apoptosis, reprogramming and cell cycle. All of these pathways can be implicated in cancer when they do not function correctly. In the TOR pathway, overexpression or mutations enhancing TCTP activity might result in increased TOR activation, leading to enhanced cell growth and ultimately tumor formation. Similarly, alterations in TCTP level might alter the ability of TCTP to inhibit apoptosis. Any TCTP misregulation might prevent damaged cells from being eliminated by apoptosis and in this way promote the survival of cells that might result in cancerous cells. Nuclear transfer experiments have shown that TCTP induces the transcription of pluripotency genes such as Oct4 and Nanog. An increased level of TCTP in normal cells may promote the formation of pluripotentlike gene expression. This might partly reprogram quiescent differentiated cells into pluripotent like proliferating cells. If in addition mutations accumulate in these cells, elevated levels of TCTP might enhance the propagation of these mutated cells. The higher the level of pluripotency transcripts is, the greater is the cell’s malignant potential [90]. This suggests that this is also true for a higher TCTP level. Ultimately, this can result in cancer. Misregulation of TCTP might also impact cell cycle progression by interfering with PLK1. PLK1 is overexpressed in a range of human tumors, and PLK1 overexpression is associated with a bad cancer prognosis [91]. Since PLK1 phosphorylates TCTP that is required for cell cycle progression from mitosis, it is possible that an overexpression of PLK1 causes faster TCTP phosphorylation and cell cycle progression. This faster cell cycle progression might result in cell cycle progression even when mitosis is not complete. The resulting daughter cells could in this way inherit not fully replicated genomes. This might result in a vast amount of mutations that might result in cancer. Alternatively, TCTP could be mutated, being irresponsive to PLK1, and have the same effect.

Finally, TCTP is also known to be involved in protein synthesis by acting as a guanine nucleotide dissociation inhibitor for the elongation factor EF1A [18]. Any chang-

es in TCTP level could influence many genes at once and change the status of a cell substantially. Similarly, changes in TCTP will also affect the immune response and ultimately might promote cancer development [19].

### CONCLUSION

In summary, TCTP is highly conserved and abundant. It is involved in many key biological pathways, such as the TOR pathway, apoptosis, nuclear reprogramming, and cell cycle. It is highly regulated on a transcriptional, translational and protein level. As TCTP is involved in a wide array of biological functions, it is not surprising that any changes to TCTP might result in an array of abnormal phenotypes. Furthermore, abnormal cell proliferation, growth, and survival are probably the most important characteristics of cancer, all of which are regulated by TCTP. Due to this involvement, and its presence in many other pathways, TCTP might be a crucial target for cancer therapies. Some success has already been reported in this regard [11]. Bearing in mind that TCTP is also a histamine-releasing factor, inhibitors of this pathway were tested for their ability to decrease the number of tumor cells by inhibiting TCTP. In fact, many of such inhibitors were found to kill tumors [11]. However, further studies are required to better understand the function of TCTP in the pathways described before and maybe to reveal further functions. Overall, this will greatly contribute to the understanding of basic molecular pathways and provide further target sites for cancer therapies.

### REFERENCES

1. G. Thomas, G. Thomas, and H. Luther, "Transcriptional and translational control of cytoplasmic proteins after serum stimulation of quiescent Swiss 3T3 cells," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 78, no. 9, pp. 5712–5716, 1981.
2. R. Yenofski, I. Bergmann, and G. Brawerman, "Messenger RNA species partially in a repressed state in mouse sarcoma ascites cell," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 79, no. 19, pp. 5876–5880, 1982.
3. F. Brioude, A. M. Thierry, P. Chambrier, B. Molleureau, and M. Bendahmane, "Translationally controlled tumor protein is a conserved mitotic growth integrator in animals and plants," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 107, no. 37, pp. 16384–16389, 2010.
4. H. Thiele, M. Berger, A. Skalweit, and B. J. Thiele, "Expression of the gene and processed pseudogenes encoding the human and rabbit translationally controlled tumor protein (TCTP)," *European Journal of Biochemistry*, vol. 267, no. 17, pp. 5473–5481, 2000.
5. E. Guillaume, C. Pineau, B. Evrard et al., "Cellular distribution of translationally controlled tumor protein in rat and human testes," *Proteomics*, vol. 1, no. 7, pp. 880–889, 2001.
6. Z. Chen, H. Zhang, H. Yang, X. Huang, X. Zhang, and P. Zhang, "The expression of AmphiTCTP, a TCTP orthologous gene in amphioxus related to the development of notochord and somites," *Comparative Biochemistry and Physiology*, vol. 147, no. 3, pp. 460–465, 2007.
7. S. Teshima, K. Rokutan, T. Nikawa, and K. Kishi, "Macrophage colony-stimulating factor stimulates synthesis and secretion of a mouse homolog of a human IgE-dependent histamine-releasing factor by macrophages in vitro and in vivo," *Journal of Immunology*, vol. 161, no. 11, pp. 6356–6366, 1998.
8. A. Xu, A. R. Bellamy, and J. A. Taylor, "Expression of translationally controlled tumor protein is regulated by calcium at both the transcriptional and post-transcriptional level," *Biochemical Journal*, vol. 342, no. 3, pp. 683–689, 1999.
9. U. A. Bommer, A. V. Borovjagin, M. A. Greagg et al., "The mRNA of the translationally controlled tumor protein P23/TCTP is a highly structured RNA, which activates the dsRNA-dependent protein kinase PKR," *RNA*, vol. 8, no. 4, pp. 478–496, 2002.
10. Y. Gachet, S. Tournier, M. Lee, A. Lazaris-Karatzas, T. Poulton, and U. A. Bommer, "The growth-related, translationally controlled protein P23 has properties of a tubulin binding protein and associates transiently with microtubules during the cell cycle," *Journal of Cell Science*, vol. 112, no. 8, pp. 1257–1271, 1999.
11. M. Tuynder, G. Fiucci, S. Prieur et al., "Translationally controlled tumor protein is a target of tumor reversion," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 101, no. 43, pp. 15364–15369, 2004.
12. F. Li, D. Zhang, and K. Fujise, "Characterization of fortilin, a novel antiapoptotic protein," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 276, no. 50, pp. 47542–47549, 2001.
13. H. Liu, H. W. Peng, Y. S. Cheng, H. S. Yuan, and H. F. Yang, "Stabilization and enhancement of the antiapoptotic activity of Mcl-1 by TCTP," *Molecular and Cellular Biology*, vol. 25, no. 8, pp. 3117–3126, 2005.
14. Y. Yang, F. Yang, Z. Xiong et al., "An N-terminal region of translationally controlled tumor protein is required for its antiapoptotic activity," *Oncogene*, vol. 24, no. 30, pp. 4778–4788, 2005.
15. L. Susini, S. Besse, D. Duflaut et al., "TCTP protects from apoptotic cell death by antagonizing bax function," *Cell Death and Differentiation*, vol. 15, no. 8, pp. 1211–1220, 2008.
16. A. Burgess, J. C. Labbe, S. Vigneron et al., "Chfr interacts and colocalizes with TCTP to the mitotic spindle," *Oncogene*, vol. 27, no. 42, pp. 5554–5566, 2008.
17. K. Tsarova, E. G. Yarmola, and M. R. Bubb, "Identification of a cofilin-like actin-binding site on translationally controlled tumor protein (TCTP)," *FEBS Letters*, vol. 584, no. 23, pp. 4756–4760, 2010.

18. C. Cans, B. J. Passer, V. Shalak et al., "Translationally controlled tumor protein acts as a guanine nucleotide dissociation inhibitor on the translation elongation factor eEF1A," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 100, no. 2, pp. 13892–13897, 2003.
19. S. M. MacDonald, T. Rafnar, J. Langdon, and L. M. Lichtenstein, "Molecular identification of an IgE-Dependent histamine-releasing factor," *Science*, vol. 269, no. 5224, pp. 688–690, 1995.
20. J. Z. Kubiak, F. Bazile, A. Pascal et al., "Temporal regulation of embryonic M-phases," *Folia Histochemica et Cytobiologica*, vol. 46, no. 1, pp. 5–9, 2008.
21. Y. C. Hsu, J. J. Chern, Y. Cai, M. Liu, and K. W. Choi, "Drosophila TCTP is essential for growth and proliferation through regulation of dRheb GTPase," *Nature*, vol. 445, no. 7129, pp. 785–788, 2007.
22. S. H. Chen, P. S. Wu, C. H. Chou et al., "A knockout mouse approach reveals that TCTP functions as an essential factor for cell proliferation and survival in a tissue- or cell type-specific manner," *Molecular Biology of the Cell*, vol. 18, no. 7, pp. 2525–2532, 2007.
23. M. Tuynder, L. Susini, S. Prieur et al., "Biological models and genes of tumor reversion: cellular reprogramming through tpt1/TCTP and SIAH-1," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 99, no. 23, pp. 14976–14981, 2002.
24. S. B. Rho, J. H. Lee, M. S. Park et al., "Anti-apoptotic protein TCTP controls the stability of the tumor suppressor p53," *FEBS Letters*, vol. 585, no. 1, pp. 29–35, 2011.
25. N. Hay and N. Sonenberg, "Upstream and downstream of mTOR," *Genes and Development*, vol. 18, no. 16, pp. 1926–1945, 2004.
26. D. S. Dos, S. M. Ali, D. H. Kim et al., "Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton," *Current Biology*, vol. 14, no. 14, pp. 1296–1302, 2004.
27. D. D. Sarbassov, D. A. Guertin, S. M. Ali, and D. M. Sabatini, "Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex," *Science*, vol. 307, no. 5712, pp. 1098–1101, 2005.
28. D. H. Kim, D. D. Sarbassov, S. M. Ali et al., "mTOR interacts with raptor to form a nutrient-sensitive complex that signals to the cell growth machinery," *Cell*, vol. 110, no. 2, pp. 163–175, 2002.
29. A. Dufner and G. Thomas, "Ribosomal S6 kinase signaling and the control of translation," *Experimental Cell Research*, vol. 253, no. 1, pp. 100–109, 1999.
30. H. B. J. Jeffries, S. Fumagalli, P. B. Dennis, C. Reinhard, R. B. Pearson, and G. Thomas, "Rapamycin suppresses 5' TOP mRNA translation through inhibition of p70s6k," *EMBO Journal*, vol. 16, no. 12, pp. 3693–3704, 1997.
31. R. T. Peterson and S. L. Schreiber, "Translation control: connecting mitogens and the ribosome," *Current Biology*, vol. 8, no. 7, pp. R248–R250, 1998.
32. A. Pause, G. J. Belsham, A. C. Gingras et al., "Insulin-independent stimulation of protein synthesis by phosphorylation of a regulator of 5'-cap function," *Nature*, vol. 371, no. 6500, pp. 762–767, 1994.
33. A. C. Gingras, S. P. Gygi, B. Raught et al., "Regulation of 4EBP1 phosphorylation: a novel two-step mechanism," *Genes & Development*, vol. 13, pp. 1422–1437, 1999.
34. S. Li, X. Chen, X. Liu, Y. Wang, and J. He, "Expression of translationally controlled tumor protein (TCTP) in the uterus of mice of early pregnancy and its possible significance during embryo implantation," *Human Reproduction*, vol. 26, no. 11, pp. 2972–2980, 2011.
35. L. M. Dejean, S. Martinez-Caballero, S. Manon, and K. W. Kinzler, "Regulation of the mitochondrial apoptosis-induced channel, MAC, by BCL-2 family proteins," *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1762, no. 2, pp. 191–201, 2006.
36. S. W. G. Tait and D. R. Green, "Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond," *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol. 11, no. 9, pp. 621–632, 2010.
37. S. W. Fesik and Y. Shi, "Controlling the caspases," *Science*, vol. 294, no. 5546, pp. 1477–1478, 2001.
38. S. B. Bratton and G. S. Salvesen, "Regulation of the Apaf-1-caspase-9 apoptosome," *Journal of Cell Science*, vol. 123, no. 19, pp. 3209–3214, 2010.
39. P. J. Donovan and J. Gearhart, "The end of the beginning for pluripotent stem cells," *Nature*, vol. 414, no. 6859, pp. 92–97, 2001.
40. M. Pesce and H. R. Schöler, "Oct-4: gatekeeper in the beginnings of mammalian development," *Stem Cells*, vol. 19, no. 4, pp. 271–278, 2001.
41. G. J. Pan, Z. Y. I. Chang, H. R. Schöler, and D. Pei, "Stem cell pluripotency and transcription factor Oct4," *Cell Research*, vol. 12, no. 5-6, pp. 321–329, 2002.
42. H. R. Schöler, S. Ruppert, N. Suzuki, K. Chowdhury, and P. Gruss, "New type of POU domain in germ line-specific protein Oct-4," *Nature*, vol. 344, no. 6265, pp. 435–439, 1990.
43. H. R. Schöler, A. K. Hatzopoulos, R. Balling, N. Suzuki, and P. Gruss, "A family of octamer-specific proteins present during mouse embryogenesis: evidence for germline-specific expression of an Oct factor," *EMBO Journal*, vol. 8, no. 9, pp. 2543–2550, 1989.
44. M. Monk and C. Holding, "Human embryonic genes reexpressed in cancer cells," *Oncogene*, vol. 20, no. 56, pp. 8085–8091, 2001.
45. N. Kirchhof, J. W. Carnwath, E. Lemme, K. Anastasiadis, H. Schöler, and H. Niemann, "Expression pattern of Oct-4 in preimplantation embryos of different

- species,” *Biology of Reproduction*, vol. 63, no. 6, pp. 1698–1705, 2000.
46. H. R. Scholer, G. R. Dressler, R. Balling, H. Rohdewohld, and P. Gruss, “Oct-4: a germline-specific transcription factor mapping to the mouse t-complex,” *EMBO Journal*, vol. 9, no. 7, pp. 2185–2195, 1990.
  47. S. L. Palmieri, W. Peter, H. Hess, and H. R. Scholer, “Oct-4 transcription factor is differentially expressed in the mouse embryo during establishment of the first two extraembryonic cell lineages involved in implantation,” *Developmental Biology*, vol. 166, no. 1, pp. 259–267, 1994.
  48. J. Nichols, B. Zevnik, K. Anastasiadis et al., “Formation of pluripotent stem cells in the mammalian embryo depends on the POU transcription factor Oct4,” *Cell*, vol. 95, no. 3, pp. 379–391, 1998.
  49. G. M. Morrison and J. M. Brickman, “Conserved roles for Oct4 homologues in maintaining multipotency during early vertebrate development,” *Development*, vol. 133, no. 10, pp. 2011–2022, 2006.
  50. A. G. Smith, J. K. Heath, D. D. Donaldson et al., “Inhibition of pluripotential embryonic stem cell differentiation by purified polypeptides,” *Nature*, vol. 336, no. 6200, pp. 688–690, 1988.
  51. R. L. Williams, D. J. Hilton, S. Pease et al., “Myeloid leukaemia inhibitory factor maintains the developmental potential of embryonic stem cells,” *Nature*, vol. 336, no. 6200, pp. 684–687, 1988.
  52. J. A. Thomson, J. Itskovitz-Eldor, S. S. Shapiro et al., “Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts,” *Science*, vol. 282, pp. 1145–1147, 1998.
  53. S. Davis, T. H. Aldrich, N. Stahl et al., “LIFR! and gp130 as heterodimerizing signal transducers of the tripartite CNTF receptor,” *Science*, vol. 260, no. 5115, pp. 1805–1808, 1993.
  54. I. Chambers, D. Colby, M. Robertson et al., “Functional expression cloning of Nanog, a pluripotency sustaining factor in embryonic stem cells,” *Cell*, vol. 113, no. 5, pp. 643–655, 2003.
  55. K. Mitsui, Y. Tokuzawa, H. Itoh et al., “The homeoprotein nanog is required for maintenance of pluripotency in mouse epiblast and ES cells,” *Cell*, vol. 113, no. 5, pp. 631–642, 2003.
  56. Q. L. Ying, J. Nichols, I. Chambers, and A. Smith, “BMP induction of Id proteins suppresses differentiation and sustains embryonic stem cell self-renewal in collaboration with STAT3,” *Cell*, vol. 115, no. 3, pp. 281–292, 2003.
  57. M. Nishimoto, A. Fukushima, A. Okuda, and M. Muramatsu, “The gene for the embryonic stem cell coactivator UTF1 carries a regulatory element which selectively interacts with a complex composed of Oct-3/4 and Sox-2,” *Molecular and Cellular Biology*, vol. 19, no. 8, pp. 5453–5465, 1999.
  58. H. Niwa, J. I. Miyazaki, and A. G. Smith, “Quantitative expression of Oct-3/4 defines differentiation, dedifferentiation or self-renewal of ES cells,” *Nature Genetics*, vol. 24, no. 4, pp. 372–376, 2000.
  59. E. M. De Robertis and J. B. Gurdon, “Gene activation in somatic nuclei after injection into amphibian oocytes,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 74, no. 6, pp. 2470–2474, 1977.
  60. J. B. Gurdon, T. R. Elsdale, and M. Fischberg, “Sexually mature individuals of *Xenopus laevis* from the transplantation of single somatic nuclei,” *Nature*, vol. 182, no. 4627, pp. 64–65, 1958.
  61. J. B. Gurdon, “Adult frogs derived from the nuclei of single somatic cells,” *Developmental Biology*, vol. 4, no. 2, pp. 256–273, 1962.
  62. H. Harris, O. J. Miller, G. Klein, P. Worst, and T. Tachibana, “Suppression of malignancy by cell fusion,” *Nature*, vol. 223, no. 5204, pp. 363–368, 1969.
  63. N. Ringertz and R. E. Savage, *Cell Hybrids*, Academic Press, New York, NY, USA, 1976.
  64. M. Tada, Y. Takahama, K. Abe, N. Nakatsuji, and T. Tada, “Nuclear reprogramming of somatic cells by in vitro hybridization with ES cells,” *Current Biology*, vol. 11, no. 19, pp. 1553–1558, 2001.
  65. J. Silva, I. Chambers, S. Pollard, and A. Smith, “Nanog promotes transfer of pluripotency after cell fusion,” *Nature*, vol. 441, no. 7096, pp. 997–1001, 2006.
  66. K. Takahashi and S. Yamanaka, “Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors,” *Cell*, vol. 126, no. 4, pp. 663–676, 2006.
  67. J. A. Byrne, S. Simonsson, P. S. Western, and J. B. Gurdon, “Nuclei of adult mammalian somatic cells are directly reprogrammed to oct-4 stem cell gene expression by amphibian oocytes,” *Current Biology*, vol. 13, no. 14, pp. 1206–1213, 2003.
  68. M. J. Koziol, N. Garrett, and J. B. Gurdon, “Tpt1 activates transcription of oct4 and nanog in transplanted somatic nuclei,” *Current Biology*, vol. 17, no. 9, pp. 801–807, 2007.
  69. T. Tani, H. Shimada, Y. Kato, and Y. Tsunoda, “Bovine oocytes with the potential to reprogram somatic cell nuclei have a unique 23-kDa protein, phosphorylated Transcriptionally Controlled Tumor Protein (TCTP),” *Cloning and Stem Cells*, vol. 9, no. 2, pp. 267–280, 2007.
  70. K. Miyamoto, V. Pasque, J. Jullien, and J. B. Gurdon, “Nuclear actin polymerization is required for transcriptional reprogramming of Oct4 by oocytes,” *Genes and Development*, vol. 25, no. 9, pp. 946–958, 2011.
  71. H. Johansson, D. Vizlin-Hodzic, T. Simonsson, and S. Simonsson, “Translationally controlled tumor protein interacts with nucleophosmin during mitosis in ES cells,” *Cell Cycle*, vol. 9, no. 11, pp. 2160–2169, 2010.



72. S. Grisendi, R. Bernardi, M. Rossi et al., "Role of nucleophosmin in embryonic development and tumorigenesis," *Nature*, vol. 437, no. 7055, pp. 147–153, 2005.
73. M. S. Lindström, "NPM1/B23: a multifunctional chaperone in ribosome biogenesis and chromatin remodeling," *Biochemistry Research International*, vol. 2011, Article ID 195209, 2011.
74. G. M. Cooper, "Chapter 14: the eukaryotic cell cycle," in *The Cell: A Molecular Approach*, ASM Press, Washington, DC, USA, 2nd edition, 2000.
75. D. M. Scolnick and T. D. Halazonetis, "Chfr defines a mitotic stress checkpoint that delays entry into metaphase," *Nature*, vol. 406, no. 6794, pp. 430–435, 2000.
76. D. Kang, J. Chen, J. Wong, and G. Fang, "The checkpoint protein Chfr is a ligase that ubiquitinates Plk1 and inhibits Cdc2 at the G2 to M transition," *Journal of Cell Biology*, vol. 156, no. 2, pp. 249–259, 2002.
77. B. C.M. VanDeWeerd and R.H. Medema, "Polo-like kinases: a team in control of the division," *Cell Cycle*, vol. 5, no. 8, pp. 853–864, 2006.
78. N. K. Soung, J. E. Park, L. R. Yu et al., "Plk1-dependent and -independent roles of an ODF2 splice variant, hCenexin1, at the centrosome of somatic cells," *Developmental Cell*, vol. 16, no. 4, pp. 539–550, 2009.
79. A. Burgess, J. C. Labbe, S. Vigneron et al., "Chfr interacts and colocalizes with TCTP to the mitotic spindle," *Oncogene*, vol. 27, no. 42, pp. 5554–5566, 2008.
80. U. Cucchi, L. M. Gianellini, A. De Ponti et al., "Phosphorylation of TCTP as a marker for polo-like kinase-1 activity in vivo," *Anticancer Research*, vol. 30, no. 12, pp. 4973–4985, 2010.
81. F. R. Yarm, "Plk phosphorylation regulates the microtubule stabilizing protein TCTP," *Molecular and Cellular Biology*, vol. 22, no. 17, pp. 6209–6221, 2002.
82. H. W. Toolan, "Lack of oncogenic effect of the H-viruses for hamsters," *Nature*, vol. 214, no. 92, p. 1036, 1967.
83. S. Mousset and J. Rommelaere, "Minute virus of mice inhibits cell transformation by simian virus 40," *Nature*, vol. 300, no. 5892, pp. 537–539, 1982.
84. T. Riley, E. Sontag, P. Chen, and A. Levine, "Transcriptional control of human p53-regulated genes," *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol. 9, no. 5, pp. 402–412, 2008.
85. R. Vogt Sionov and Y. Haupt, "The cellular response to p53: the decision between life and death," *Oncogene*, vol. 18, no. 45, pp. 6145–6157, 1999.
86. R. Amson, S. Pece, A. Lespagnol et al., "Reciprocal repression between p53 and TCTP," *Nature Medicine*, vol. 18, pp. 91–99, 2011.
87. N. Amzallag, B. J. Passer, D. Allanic et al., "TSAP6 facilitates the secretion of translationally controlled tumor protein/histamine-releasing factor via a non-classical pathway," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 279, no. 44, pp. 46104–46112, 2004.
88. A. Lespagnol, D. Duflaut, C. Beekman et al., "Exosome secretion, including the DNA damage-induced p53-dependent secretory pathway, is severely compromised in TSAP6/Steap3-null mice," *Cell Death and Differentiation*, vol. 15, no. 11, pp. 1723–1733, 2008.
89. A. R. Cuddihy, S. Li, N. W. N. Tam et al., "Doublestranded-RNA-activated protein kinase PKR enhances transcriptional activation by tumor suppressor p53," *Molecular and Cellular Biology*, vol. 19, no. 4, pp. 2475–2484, 1999.
90. S. Gidekel, G. Pizov, Y. Bergman, and E. Pikarsky, "Oct-3/4 is a dose-dependent oncogenic fate determinant," *Cancer Cell*, vol. 4, no. 5, pp. 361–370, 2003.
91. M. A. T. M. Van Vugt and R. H. Medema, "Getting in and out of mitosis with Polo-like kinase-1," *Oncogene*, vol. 24, no. 17, pp. 2844–2859, 2005.

Источник: Hindawi Publishing Corporation *Biochemistry Research International* Volume 2012, Article ID 105203, 9 pages doi:10.1155/2012/105203

Галаган В. О., Козелкова М. Б., Кульбалаєва Ш. А., Іванова Т. П., Мешкова О. М.

Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит», м. Київ, Україна

## РОЛЬ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНОГО КОНСУЛЬТУВАННЯ В РОБОТІ СПЕЦІАЛІЗОВАНОГО БАГАТОПРОФІЛЬНОГО ДИТЯЧОГО ЗАКЛАДУ

**Резюме.** В статті проведений аналіз основних показників роботи спеціалізованого багатoproфільного дитячого закладу (НДСЛ «ОХМАТДИТ»), а також дана характеристика структури вроджених вад розвитку серед стаціонарно пролікованих дітей. Питома вага генної патології склала 3,8 %, хромосомної — в межах 1 % від загальної кількості пролікованих. Показанням для медико-генетичного консультування є кожен випадок ВВР, МВВР.

**Ключові слова:** медико-генетичне консультування (МГК), вроджені вади розвитку (ВВР).

### ВСТУП

Національна дитяча спеціалізована лікарня (НДСЛ) «Охматдит» МОЗ України з початку своєї діяльності і до сьогодні надає спеціалізовану багатoproфільну медичну допомогу дітям різного віку, починаючи з раннього неонатального періоду, а також сім'ям з метою обстеження та планування вагітності і вагітним жінкам групи високого генетичного ризику щодо народження дітей з вродженою та спадковою патологією.

МГК, як один із видів спеціалізованої медичної допомоги залишається і на сьогодні найбільш доступним та поширеним методом як для дитячого, так і для дорослого населення, що обумовлено, перш за все, значною частотою вроджених і спадкових форм патології, які потребують комплексних методів обстеження та лікування [4, 5, 2]. До генетичного закладу за даними різних оцінок [3] звертаються від 1 до 10 % сімей, які потребують допомоги лікаря-генетика.

Найбільш складним в діагностичному плані є МГК в неонатальному періоді за рахунок, перш за все, морфофункціональних особливостей новонародженого, невідкладності діагностичних та лікувальних заходів, в т. ч. хірургічних втручань. Так, в структурі хірургічної патології новонароджених ВВР складають більше 80 % усіх випадків, а МВВР — 29 % від усіх звернень [8].

Проблеми МГК в педіатрії потребують вирішення як на індивідуальному, так і на популяційному рівнях.

**Метою роботи** було визначення структури вродженої патології серед дітей, які пройшли МГК під час стаціонарного лікування та аналіз деяких показників роботи НДСЛ «Охматдит».

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Аналіз показників роботи НДСЛ «Охматдит» проводився організаційно-методичним відділом за період 2008 — 2012 роки.

МГК пробандів та членів їх родин, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в різних підрозді-

лах лікарні та були скеровані до генетичного центру за направленням, проводилося на базі Спеціалізованого Медико-генетичного центру (СМГЦ) на основі проспективного обстеження за період 2008 — 2012 роки.

В роботі використані методи статистичної та аналітичної обробки; дані клінічних, параклінічних та інструментальних обстежень; генетичні методи — клініко-генеалогічний; лабораторні — біохімічний, цитогенетичний, молекулярно-цитогенетичний та інші.

Каріотипування за показаннями проводилося у пробандів за стандартною методикою (G-метод диференційного фарбування хромосом) [1, 7]. Для верифікації мікрodelеційних синдромів застосовувався FISH-метод (флуоресцентної in situ гібридизації) з використанням локус-специфічних зондів. Аналіз стандартних цитогенетичних препаратів проводився за допомогою мікроскопу Nikon E400 (Японія); FISH — на флуоресцентному мікроскопі Nikon E600 (Японія). До біохімічних обстежень відносились такі як сечовий скринінг, тонкошарова хроматографія крові, ензимодіагностика та інші.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До складу лікарні «Охматдит» входять 9 спеціалізованих центрів, 14 стаціонарних відділень, консультативно-діагностична поліклініка (КДП) та 11 параклінічних підрозділів, в т. ч. патологоанатомічне відділення (схема 1). Співробітники вищезазначених відділень надають консультативну допомогу не тільки киянам, а й жителям інших областей.

Лікарня є клінічною базою 27 установ, зокрема, таких як: кафедри педіатрії № 1, медичної генетики, отоларингології, неонатології, інтенсивної терапії дітей та підлітків НМАПО ім. П. Л. Шупика; кафедри дитячої хірургії, ортопедії та травматології, клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики, медичної психології Національного медичного

Структура НДСЛ «Охматдит» МОЗ України



університету ім. О. О. Богомольця; відділу дитячої гематології НДІ переливання крові, відділу дитячої гінекології НДІ ПАГ та інші.

Лікарня приймає дітей різного віку (0 – 18 р.) з різних областей України з приводу наявності складної патології вродженого та набутого характеру. Спеціалізована медична допомога надається фахівцями різного напрямку, а частіше – хірургом, неонатологом, ортопедом, ендокринологом, генетиком, неврологом та інш.

Показники діяльності лікарні знаходяться на рівні показників провідних лікувально-діагностичних закладів країн СНД [6] (табл. 1).

Слід зазначити, що впродовж останніх 5 років загальний ліжковий фонд лікарні оставався незмінним – 620 ліжок, де проліковано за період дослідження 86566 пацієнтів, у т. ч. діти з різними формами ВВР, хірургічною (плановою та ургентною) та соматичною патологією. За результатами досліджень питома вага вроджених вад різних органів та систем знаходила-

Показники НДСЛ «ОХМАТДИТ» (2008 – 2012 рр.)

Показник	Роки					2008-2012
	2008	2009	2010	2011	2012	
Ліжковий фонд	620	620	620	620	620	620
Робота ліжка	295,7	274,8	312,9	314,8	304,2	300,4
Оберт ліжка	27,4	25,4	28,2	29,4	29,2	28,3
Виконання плану роботи ліжка, %	97,7	97,3	98,2	100,0	98,4	98,6
Проліковано хворих	1836	15805	17397	18303	18115	86566
Питома вага пролікованих інородних, %	47,5	46,4	47,2	47,9	49,4	47,9
Летальність	0,67	0,59	0,64	0,58	0,63	0,60
Летальність у віці до 1 року	2,25	1,55	1,77	1,57	1,68	1,76

ся на рівні 10,8 % від загальної кількості пролікованих. Серед ізольованих ВВР найбільшу питому вагу склали: вади органів травлення (24,7 %), кістково-м'язової системи (21,6 %), а також статевих органів (21,3 %) (рис. 1).

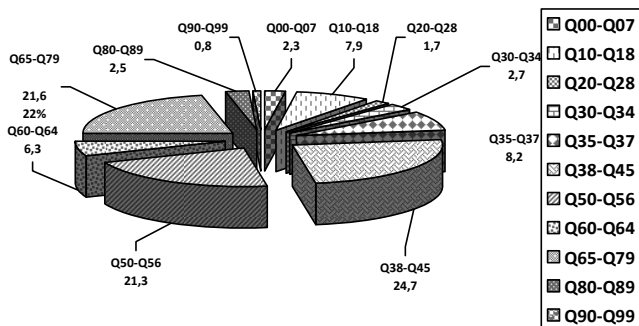


Рис. 1. Структура ВВР у дітей, пролікованих стаціонарно (2008 – 2012 рр.).

Лікарем-генетиком проконсультовано кожний випадок ВВР. За результатами МГК питома вага недиференційованих множинних вад серед інших ВВР (МКХ-Х Q80-89) склала 29,9 %, що не є популяційним показником для певного регіону, а характеризує госпітальну вибірку і залежить від діагностичної можливості та спеціалізації дитячого закладу. За період дослідження (2008-2012 рр.) серед пролікованих пацієнтів питома вага генної патології склала 3,8 %, яка в основному представлена патологією кістково-м'язової системи (69,3 %), та спадковою патологією нервової системи – близько 15 %. Показник хромосомної патології серед вроджених аномалій знаходився в межах 1 %, в основному за рахунок синдрому Дауна та Шерешевського – Тернера (рис. 1).

В неонатальному центрі виходжуються глибоко-недоношені діти з тяжкими формами перинатальної патології та вадами розвитку, які потребують МГК. В педіатричних відділеннях проходять лікування діти з підозрою, або наявністю синдромальної патології і/або спадковими порушеннями обміну речовин. Робота патологоанатомічного відділення тісно пов'язана з роботою МГЦ щодо верифікації вродженої, в т. ч., синдромальної патології в пре- і постнатальному періоді.

Щороку у Центрі неонатології, до складу якого входять відділення: інтенсивного виходжування та ранньої реабілітації дітей з перинатальною патологією, інтенсивної терапії та хірургії новонароджених, отримують високоспеціалізовану лікувально-діагностичну і консультативну допомогу біля 1800 новонароджених дітей з різних регіонів України. Всього за період дослідження по Центру неонатології проліковано 8239 новонароджених, з них 822 (10 %) з ізольованими та множинними ВВР, яким надана медико-генетична допомога.

Характеризуючи структуру вроджених аномалій у новонароджених, слід зазначити, що найбільшу питому вагу склали ізольовані ВВР органів травлення (61 %), сечовивідної системи (12,8 %), кістково-м'язової системи (7,0 %) (мал. 2). Наведені дані пов'язані з можливістю надання хірургічної корекції даних вад в спеціалізованих відділеннях і є також показником госпітальної вибірки.

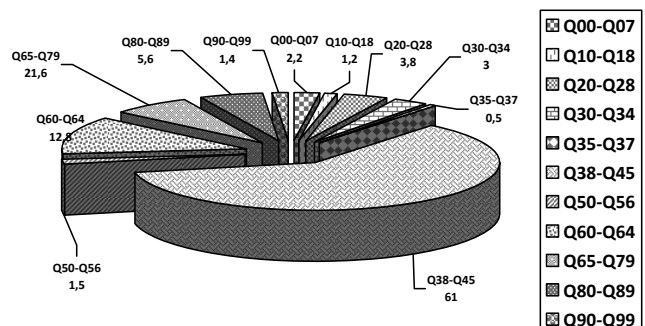


Рис. 2. Розподіл ВВР згідно МКХ-Х серед новонароджених, пролікованих у Центрі неонатології (2008 – 2012 рр.)

За результатами проведення МГК у новонароджених з вродженими аномаліями питома вага МВВР та генної патології сумісно склала 5,6 % від загальної кількості ВВР. Питома вага ВВР за рахунок хромосомної патології знаходилася в межах 1,5 %. Отримані дані відображають діяльність багатопрофільного дитячого закладу щодо виду спеціалізації кожного стаціонарного підрозділу, діагностичних можливостей лікарні в цілому і залежать від характеру патології з якою направляється пробанд.

МГЦ, як структурний підрозділ лікарні, функціонує з 1989 року і надає консультативну допомогу дітям та сім'ям, які скеровуються як амбулаторною, так і стаціонарною службами лікарні «ОХМАТДИТ» та інших дитячих стаціонарів з різних областей України.

Щорічний загальний показник відвідувань по МГЦ за період дослідження в середньому знаходився в межах 14 тис. Пацієнти були направлені до Центру як лікарями-генетиками так і фахівцями сумісних спеціальностей. З метою варифікації синдромальних форм вродженої та спадкової патології до МГК були використані консилиумні форми роботи та результати клініко-лабораторних, інструментальних методів обстеження.

Серед вперше виявленої патології у дітей в розрізі різних областей України особливим є те, що питома вага хромосомної патології серед пробандів з регіонів знаходилась в межах 40 %, а генна синдромальна патологія – в межах 70 %. Наведені дані обумовлені спеціалізацією МГЦ, на базі якого проводиться діагностика спадкових хвороб, в т. ч. хвороб накопичення (80 % випадків синдромальної генної патології було діагностовано у дітей з різних областей України), молекулярно-цитогенетична діагностика мікрodelеційних хромосомних синдромів, в т. ч. комплексне обстеження дітей з вродженими вадами серця.

Таким чином, проведення МГК дозволяє серед загальної кількості патологічних станів, в т. ч. вроджених аномалій у дітей, які лікуються стаціонарно, визначити причину ВВР (хромосомного чи генного походження), а також охарактеризувати структуру патології.

#### ВИСНОВКИ

1. Серед пролікованих стаціонарно пацієнтів (госпітальна вибірка) ВВР склали близько 11 %.

2. В структурі ВВР найбільшу питому вагу займають вади органів травлення – 24,7 %, кістково-м'язової системи – 21,6 % та статевих органів – 21,3 %.

3. В структурі ВВР у стаціонарно пролікованих дітей різного віку генна патологія склала 3,8 %, хромосомна – 1 %, що потребує подальших досліджень та розширення діагностичних можливостей, в т. ч. молекулярно-генетичних.

4. Показанням для МГК є кожен випадок ізольованих ВВР, а тим більше множинних вад, в т. ч., пробандів, які поступають в лікарню з неуточненим діагнозом.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ворсанова С. Г. Медицинская цитогенетика; [учеб. пособ.] / С. Г. Ворсанова, Ю. Б. Юров, В. Н. Чернышов. – М. : Медпрактика-М, 2006. – 299 с.

2. Генофонд і здоров'я. Вроджені вади нервової системи: поширеність серед новонароджених, чинники ризику виникнення, профілактика / О. І. Тимченко, О. О. Полька, Д. О. Микитенко [та ін.]. – К., – 2011. – 116 с.

3. Гузеев Г. Г. Эффективность генетического консультирования / Г. Г. Гузеев – М., 2005. – с. 70-72

4. Козлова С. И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: атлас-справочник / С. И. Козлова, Н. С. Демикова. – М. : Т-во научных изданий КМК; Авторская академия, 2007. – 448 с.

5. Кеннет Л. Джонс. Наследственные синдромы по Дзвиду Смитту: атлас-справочник Кеннет Л. Джонс; [пер. с англ. А. Г. Азов]. – М. : Практика, 2011. - 1024с.

6. Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я. Десятий перегляд. – Женева : ВООЗ – 1998. – Т. 1 – 710 с.

7. Цитогенетичні дослідження хромосом людини: методичні рекомендації / укладач Т. Е. Зерова-Любимова : [метод. реком.] – К., 2003. – 23 с.

8. Mortality Among Infants with Congenital Malformations / С. М. Druschel, J. P. Hughes, С. L. Olsen // New York State, 1983-1988 Public Health Reports Journal-Ang; 111(4). – 1998. – p. 359-365.

ГАЛАГАН В. А., КОЗЕЛКОВА М. Б., КУЛЬБАЛАЕВА Ш. А., ИВАНОВА Т. П., МЕШКОВА Е. М.

**РОЛЬ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ В РАБОТЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО МНОГОПРОФИЛЬНОГО ДЕТСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ**

**Резюме.** В статье проведен анализ основных показателей работы специализированного многопрофильного детского учреждения (НДСБ «ОХМАТДЕТ»), а также дана характеристика структуры врожденных пороков развития среди пролеченных стационарно детей. Удельный вес генной патологии составил 3,8 %, хромосомной — в пределах 1 % от общего количества пролеченных. Показанием для медико-генетического консультирования является каждый случай ВПР, МВВР.

**Ключевые слова:** медико-генетическое консультирование (МГК), врожденные пороки развития (ВПР).

GALACAN V. O., KOZELKOVA M. B., KULBALAEVA SH. A., IVANOVA T. P., MESHKOVA O. M.

**THE ROLE OF MEDICAL AND GENETIC CONSULTATION IN WORK OF SPECIALIZED MULTIDISCIPLINARY CHILDREN'S INSTITUTION**

**Summary.** In article is presented analysis of the main work indexes of the Specialized Multiprofiled Pediatric institution since 2008 till 2012; represented structure of congenital defects, the proportion of genetic pathology amongst all hospitalized patients with pathological condition — gene disorders — 3.8 %, chromosomal — within 1 % amongst all treated patients.

**Key words:** medico-genetic consulting (MGK), congenital malformations (cm).

ГРЕБЕНЩИКОВА Ю. А.

«Ладо» – специализированный центр для детей с нарушениями развития и неврологическими проблемами,  
г. Харьков, Украина.

## ОБЗОР ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

**Резюме.** В статье анализируется проблематика ранней диагностики расстройств аутистического спектра. Предоставляется обзор диагностических исследований – краткое описание методов диагностирования (методик, опросников, диагностических интервью).

**Ключевые слова:** диагностика, расстройства аутистического спектра, раннее вмешательство, коррекция аутизма, социализация.

Ранняя диагностика расстройств аутистического спектра является сложной задачей в процессе первичного приема, так как для этого нарушения развития нет патогномичных признаков (симптомов, которые однозначно описывают определенное нарушение развития) или лабораторных тестов, чтобы выявить этот вид дизонтогенеза. Важно различать аутизм и умственные расстройства или шизофрению, так как путаница в диагностировании может привести к несоответствующему и неэффективному лечению. Среди направлений диагностики выделяют следующие:

- Скрининговая диагностика как выявление имеющихся отклонений в психофизическом развитии ребенка без точной классификации их характера и глубины.
- Дифференциальная диагностика отклонений в развитии – что определяет тип и категорию нарушения.
- Феноменологическая диагностика как углубленное психолого-педагогическое изучение ребенка.

Практический опыт специалистов разных стран и понимание важности своевременного распознавания нарушений аутистического спектра обусловили поиск маркеров для скрининговой диагностики этого расстройства развития. Так, например, израильский Центр проверки аутизма проработал восемь признаков, по которым можно распознать склонность шестимесячного младенца к аутизму

- 1) выраженная пассивность – не плачет, не двигается, не интересуется окружающим миром
  - 2) чрезмерная активность – все время плачет, нервничает, крутится;
  - 3) нежелание пить материнское молоко;
  - 4) нет реакции на голос и на появление родителей;
  - 5) попытка уклониться от прикосновений родителей;
  - 6) нет контакта с родителями и с предметами,
- т. е. незаметно, чтобы ребенок что-то или кого-то разглядывала, смотрела в глаза и т. д. ;

7) отставание в развитии;

8) ускоренный рост объема головы.

При высоком риске развития аутизма наблюдают как минимум две особенности из восьми приведенных маркеров в течение не менее трех недель. Нарушение аутистического спектра подозревают только после того, как подтверждено нормальное функционирование таких органов чувств, как слух и зрение.

Американская Академия Педиатрии ((American Academy of Pediatrics) AAP) рекомендует осуществлять скрининг всех детей на расстройства аутистического спектра при консультационных визитах в возрасте 18 и 24 месяцев, используя соответствующие скрининговые тесты. Сотрудники Института Кеннеди Кригера (г. Балтимор, штат Мэриленд, США) распознают признаки аутизма у полугодовых малышей, окончательный диагноз ставят в возрасте 14 месяцев. Главные признаки, по которым они ориентируются:

— для шестимесячного ребенка: не улыбается, не лепечет и не устанавливает зрительного контакта с окружающим миром;

— для годовалого малыша: не указывает на предмет, который пытается достать, не наследует взрослых, не хочет общаться с ними.

В Клиническом протоколе оказания медицинской помощи детям с расстройствами общего развития, утвержденном Министерством здравоохранения Украины говорится о таких признаках нарушений развития у детей с аутизмом (как характерных проявлений, нарушений общего развития):

— у детей на первом году жизни — ригидность, напряженность позы, когда они находятся на руках у взрослых, отсутствие реакции на голос родителей, застревание на зрительных стимулах, отсутствие гуления, лепетной речи, эмоциональной реакции на окружающих людей, подражания; повторяющиеся однообразные проявления; нарушения пищевого поведения, сна и т. д. ;

— в возрасте от 1 до 3 лет: избегание зрительного контакта; узкий спектр эмоций, неадекватные реакции на предметы и людей; не реагирует на имя; не переносит приобретенные навыки на другие ситуации; обнаруживает стереотипные движения и навязчивые действия; странным образом обследует окружающую среду (облизывает, нюхает), имеет повышенную чувствительность к определенным звуковым раздражителям и т. д. .

Разработка методики диагностики аутизма детей раннего возраста принадлежит С. Барону-Коуэну и его коллегам. Опросник CHAT (Checklist for Autism in Toddlers) создан для наблюдения за балансом здоровья 18-месячных детей, он короткий (15 мин) и легкий в использовании. Опросник состоит из двух частей. Первая часть охватывает закрытые вопросы, касающиеся функционирования ребенка в 9 значимых областях:

Вторая часть опросника состоит из пяти пунктов, носит экспериментальный характер и заключается в том, чтобы лицо, которое проводит исследования, оценила выполнение ребенком несколько простых задач. Вторая часть дает возможность сравнить информацию, полученную от родителей с фактическими возможностями ребенка. Опросник CHAT позволяет выявить детей, относящихся к группе риска, и, следовательно, ускоряет процесс установления диагноза.

Среди самых известных инструментов скрининга также - M-CHAT («Модифицированный список признаков аутизма у детей», Modified Checklist for Autism in Toddlers,) и ADI-R («Диагностическое интервью» The Autism Diagnostic Interview - Revised).

M-CHAT является расширенной версией опросника CHAT, содержащий 23 вопроса и создан для проведения скринингового обследования расстройств аутистического спектра у детей в возрасте от 16 до 30 месяцев и оценки риска наличия аутизма. Главная цель использования M-CHAT — выявление риска наличия аутизма. M-CHAT может проводиться как часть обычного медицинского обследования ребенка, а также может быть использован для оценки риска наличия аутизма специалистами психолога - педагогического профиля.

Диагностическая методика на выявление детей с аутизмом ADI-R (Autism Diagnostic Interview — Revised) является структурированным интервью, проводимое с родителями лиц, у которых подозревают аутизм. Интервью, которое используют для детей не менее 18 месяцев, охватывает вопросы для оценки качества социального взаимодействия, общения и речи, а также — модели поведения. Кроме этого, ряд вопросов ориентирована на такое поведение ребенка как, агрессия и другие действия, которые могут помочь в разработке терапевтического плана .

Следует отметить, что попытка избежать затрат на скрининговый этап диагностики вызывает запоздалую диагностику (PT Shattuck, SD Grosse, 2007),

что наилучшим образом сказывается на динамике положительных сдвигов даже при интенсивной коррекционной работе.

Дифференциальная диагностика аутизма основывается на знании ядерных проявлений аутизма как особого психического развития и этапов нормального психического развития ребенка.

Главными ориентирами дифференциальной диагностики аутизма до сих пор остаются диагностические критерии классификационных сборников DSM-IV и МКБ-10. В отличие от предыдущих классификаций DSM-IV и МКБ-10 имеют два важных преимущества: 1) применяют понятие «критерии» вместо «симптомы», 2) используют категорию «нарушения» или «расстройства» вместо «болезнь». То есть, как в DSM-IV, так и в МКБ-10, аутизм определяют как расстройство, которое охватывает типичные социальные нарушения и признаки резкой дисгармонии общего психического развития с глубоким нарушением формирования обычных жизненных умений и навыков, исключающих самостоятельное функционирование.

Детская рейтинговая шкала аутизма (CARS, «Детская рейтинговая шкала аутизма», Childhood Autism Rating Scale), разработанная E. Schopler, RJReichler и BRenner — это стандартизированный инструмент, который целесообразно использовать для клинико-динамической оценки аутичных детей в возрасте от 2 лет. Шкала основана на непосредственном наблюдении за поведением ребенка. В процессе исследования оценивают 15 признаков и общее впечатление клинициста, что коррелирует с DSM-IV. CARS используют для периодического контроля детей с общими нарушениями развития с целью определения эффективности предложенных вмешательств. Следующая диагностическая методика для дифференциальной диагностики — Шкала наблюдения для диагностики аутизма (The Autism Diagnostic Observation, Schedule, ADOS)

Методика ADOS состоит из различных мероприятий, которые позволяют наблюдать социальное и коммуникативное поведение, связанное с диагнозом общие расстройства развития . Эти меры обеспечивают интересные условия для ребенка, но и одновременно нормативные условия, в которых может происходить взаимодействие между ним и специалистом. Методика охватывает четыре модуля, для применения каждого из которых нужно всего от 35 до 40 минут. Испытуемому дают только один модуль, в зависимости от уровня активной речи и хронологического возраста. Модуль 1 применяется к тем детям, которые имеют затруднения в речи, или вообще не говорят; модуль 2 — к тем, кто не говорит свободно; модуль 3 — к детям, которые свободно разговаривают; и Модуль 4 — до подростков и взрослых, которые свободно разговаривают. Методику нецелесообразно применять для подростков и взрослых, которые не говорят .



При применении каждого модуля ADOS делаются заметки; итоговые оценки выставляются сразу после окончания обследования, даже если произошла видеозапись встречи. Качество использования ADOS зависит от клинических навыков интервьюера и опыта применения данного инструмента. Оценки используются для формулирования диагноза посредством применения диагностического алгоритма, предоставленного к каждому модулю.

Среди таких методик, которые широко применяются для углубленной диагностики ребенка с аутизмом и написания индивидуально ориентированной программы его обучения и развития — Шкала адаптивного поведения Вайнленд (Vineland Adaptive Behavior Scale - VABS) Психообразовательный профиль (Psychoeducational Profile Revised, PEP-R), Оценка уровня вербального поведения и разработки программы (The Verbal Behavior Milestones Assessment and Placement Program, VB – MAPP) и др. Шкала Вайнленда является общепризнанным инструментом оценки адаптации. Вайнленд применяется как с целью диагностики уровня адаптивного функционирования так и для планирования коррекционно-развивающих программ для детей и взрослых с особыми потребностями, а также оценки их эффективности. Шкалу применяют для детей от 0 до 18 лет 11 месяцев, и она дает возможность оценить четыре основные сферы жизнедеятельности: коммуникацию, повседневные жизненные навыки, социализации и моторные навыки. Функционирование ребенка относительно каждой сферы определяется по шкале и в соответствии с этой оценкой устанавливается уровень развития ребенка в каждой из сфер. Индивидуальный статус в сфере адаптивного поведения может быть представлен в графической форме и охарактеризован в числовом и описательном выражении по отношению к установленным возрастным нормам социально-адаптивной зрелости.

Тест «Психообразовательный профиль PEP-R» содержит количественную оценку уровней функционирования исследуемого по определенным сферам, оценивает возможности их компенсации в процессе обучения, прогнозирует вероятный ход индивидуального психомоторного и речевого развития ребенка, направляет на понимание проблем, типичных для определенного лица, возникающие в процессе обучения. Тест PEP-R — для детей от 6 месяцев до 7 лет. Его можно применять и для тех детей до 12 лет, в отношении которых можно говорить, что некоторые их функции находятся на уровне, который ниже уровня первоклассника (также отдельно такой профиль для подростков/молодежи и для взрослых). Формат проведения теста — игровые и учебные пробы, непосредственное взаимодействие с ребенком. Итогом теста является создание профиля, что позволяет определить, какому биологическому возрасту соответствует

состояние сформированности той или иной психической функции у каждого конкретного ребенка.

Методика VB-MAPP является инструментом оценки детей с аутизмом и других лиц, имеющих задержку речи. Пять компонентов методики определяют базовый уровень производительности, направление для вмешательства систему отслеживания приобретенных навыков, а также составляют основу планирования учебных программ. Два первых компонента методики направлены на такие задачи, как: определить существующее положение вербальных и близких к ним навыков у ребенка (по трем уровням развития - 0-18, 18-30 и 30-48 месяцев), а также выяснить так называемые барьеры в обучении определив которые, специалист может разработать конкретные стратегии вмешательства, чтобы помочь преодолеть эти проблемы и способствовать эффективному обучению.

Третий и четвертый компоненты VB-MAPP помогают обеспечить квалифицированную работу группы сопровождения ребенка в общеобразовательном пространстве. Пятый компонент методики может способствовать усилению работы группы сопровождения ребенка в системе интегративно — инклюзивного обучения. Важнейшими требованиями по осуществлению углубленного диагностического обследования и обработки коррекционно - развивающей программы является ориентир на: целостную психическую организацию ребенка.

Центр «Лад» — это центр для детей с нарушениями развития, и неврологическими проблемами в котором используются некоторые из перечисленных методик. Специалисты центра занимаются коррекцией нежелательного поведения, развитием всех когнитивных процессов (внимание, мышление, память, речь).

Особое внимание уделяется развитию коммуникации и социализации. Дети включаются в группу, где проходят обучение социально-бытовым навыкам, навыкам самообслуживания, обучаются взаимодействовать в коллективе сверстников, обучаются социальным нормам и правилам поведения.

Индивидуальная коррекционная программа для ребенка составляется на основе диагностических исследований, которые применяются сотрудниками центра, а именно использование методик M-CHAT, CHAT, CARS, («Детская рейтинговая шкала аутизма»), Childhood Autism Rating Scale, специалисты опираются на диагностические критерии классификационных сборников DSM-IV и МКБ-10. так же используется методика VB – MAPP.

На основе полученных результатов составляется индивидуальная коррекционная программа. В этой программе определяются цели, как дальнейшие и ближайшие развития ребенка, опираясь на сильные стороны ребенка. Таким образом, диагностика аутизма представляет собой достаточно объемный и затратный комплекс мероприятий. Аутизм может

встречаться в соединении с другими расстройствами, которые связаны с нарушением функции мозга, такими как вирусные инфекции, нарушения обмена веществ, отставание в умственном развитии и эпилепсия.

Развитие и формирование структур мозга в раннем возрасте является самым активным. При патологии это оптимальный период для вмешательства и начала коррекции. Компенсаторные возможности формирующегося организма ребенка велики, и их следует своевременно и оперативно задействовать.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. К медико-психолого-педагогическому обследованию детей с аутизмом / Брин И. Л., Демикова Н. С., Дунайкин М. Л., [и др.] – М. : «СигналЪ», – 2002.
2. Материалы Института специальной педагогики НАПН Украины, лаборатория развития аутичного ребенка.
3. Информация из открытых источников:
4. [www.autism.ru](http://www.autism.ru)
5. [www.autism-aba.blogspot.com](http://www.autism-aba.blogspot.com)
6. [www.forum.aspergers.ru](http://www.forum.aspergers.ru)
7. [www.portal.wpspublish.com](http://www.portal.wpspublish.com)

Ю. А. ГРЕБЕНЩИКОВА

#### ОГЛЯД ДІАГНОСТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ДІТЕЙ З РОЗЛАДАМИ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ

**Резюме.** У статті аналізується проблематика ранньої діагностики розладів аутистичного спектру. Надається огляд діагностичних досліджень - короткий опис методів діагностування (методик, опитувальників, діагностичних інтерв'ю).

**Ключові слова:** діагностика, розлади аутистичного спектру, раннє втручання, корекція аутизму, соціалізація.

Y. A. GREBENSHCHIKOVA

#### OVERVIEW OF THE DIAGNOSTIC STUDIES OF CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS

**Summary.** In the article was conducted to analyze the problems of early diagnosis of autism spectrum disorders. Provides an overview of the diagnostic studies, briefly describe the methods of diagnostic (methods, questionnaires, diagnostic interview).

**Key words:** diagnostics, autism spectrum disorder, early intervention, the correction of autism, socialization.

ДАВИДЕНКО В. Б.<sup>1</sup>, ГРЕЧАНІНА О. Я.<sup>2</sup>, ПАЩЕНКО Ю. В.<sup>1</sup>, В'ЮН В. В.<sup>1</sup>,  
ЛАПШИН В. В.<sup>1</sup>, БАСИЛАЙШВИЛІ Ю. В.<sup>1</sup>

*Харківський державний медичний університет, кафедра дитячої хірургії та дитячої анестезіології<sup>1</sup>,  
м. Харків, Україна*

*Харківський спеціалізований медико-генетичний центр<sup>2</sup>, м. Харків, Україна*

## РАННЯ ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ У ДІТЕЙ

**Резюме.** Розроблені лікувально-діагностичні критерії вроджених вад розвитку підвищили ефективність лікування дітей цієї категорії. При цьому скорочені строки надходження новонароджених з вродженими вадами розвитку шлунково-кишкового тракту на 20,05 годин та знижена післяопераційна летальність на 31 %. У дітей з вадами розвитку сечовидільної системи зменшені строки початку лікування з 5-6 років до 1,5-2 місяців.

**Ключові слова:** діти, вроджені вади розвитку, шлунково-кишковий тракт, сечовидільна система, пренатальна діагностика, хірургічне лікування.

### ВСТУП

Несприятливі результати лікування дітей з вродженими вадами розвитку (ВВР) шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і сечовидільної системи (СВС) багато в чому обумовлені пізнім надходженням, що призводить до розвитку важких доопераційних ускладнень (аспіраційна пневмонія, перитоніт, некроз кишечника, обструктивний пієлонефрит, ниркова недостатність). Авторами [1] виявлена чітка залежність між терміном надходження новонародженого і результатом лікування. На результати хірургічного лікування ВВР у новонароджених серед інших факторів великий вплив має рання діагностика патології [2]. Одним із шляхів поліпшення діагностики і у зв'язку з цим результатів лікування в сучасних умовах є пренатальна діагностика ВВР.

**Мета роботи.** Покращення діагностики та лікування вроджених вад розвитку ШКТ та СВС у дітей.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Виконано клінічне обстеження 92 вагітних з пренатально діагностованими ВВР і новонароджених з родовою виявленими вадами розвитку. Дітей, у яких були відомі результати пренатальної діагностики ВВР, було 76, і вони склали основну групу. В контрольну групу увійшло 291 дитина, яким пренатальна діагностика не проводилася і яких обстежували і лікували традиційно. Обидві групи у свою чергу ділилися на дві підгрупи в залежності від виявленої патології (вади ШКТ та СВС). Крім того, діти основної групи були розділені на дві підгрупи по термінах надходження в хірургічну клініку. Визначався перелік вроджених захворювань, при підозрі на які новонароджені вимагали невідкладного переведення з родильних відділень.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З усіх хворих, що знаходилися на лікуванні з відомим пренатальним діагнозом, невідкладної госпіталізації вимагало 40 новонароджених — (53±6) %. негайна госпіталізація була запропонована одному хворому з атрезією стравоходу, 8 новонародженим [(20±6) %] з вродженою високою непрохідністю на рівні дванадцятипалої кишки, 8 пацієнтам [(20±6) %] з непрохідністю різних відділів кишечника, що було розцінено як вроджена низька непрохідність. З аноректальними вадами спостерігали одну дитину. Кістозна патологія органів черевної порожнини, яка вимагала ургентних дій, відзначена у двох новонароджених [(5±3) %]. П'ять дітей [(12±5) %] терміново переведені в клініку у зв'язку з наявністю вродженої патології передньої черевної стінки (з гастрошизисом оперовано троє дітей, з ембріональною кілою - два).

Довродженої патології СВС, яка вимагала негайного переведення, віднесені двосторонні поразки: гідронефроз з обох сторін у семи новонароджених [(18±6) %] і двосторонній мегауретер в одного [(2±2) %]. Сім дітей [(18±6) %] з множинними ВВР доставлені в найкоротші терміни після пологів.

У 35 спостереженнях [(48±6) %] рекомендована госпіталізація для діагностики і лікування в періоді новонародженості. Це була наступна патологія СВС: односторонній гідронефроз — 12 [(36±8) %], двостороння пієлоектазія — 11 [(31±8) %], одностороння пієлоектазія — 4 [(11±5) %], подвоєння сечових шляхів — 2 [(6±4) %], мультикістоз — 5 [(14±6) %]. Хлопчик з антенатально діагностованою гипоспадією оглянутий в місячному віці, з рекомендацією оперативного лікування в більш пізньому терміні.

Враховуючи літературні дані та власні спостереження про необхідність термінової госпіталізації но-

вонароджених, особливо з ВВР ШКТ, проаналізували терміни надходження дітей цієї категорії. Всім дітям з пренатально встановленими вадами ШКТ рекомендована негайна госпіталізація у клініку, де в терміновому порядку починали проводити лікувально-діагностичні заходи по загальноприйнятим методикам.

У віці до 6 год після народження госпіталізовано 12 пацієнтів [(43±10) %]; від 6 до 12 годин — 8 [(29±8) %] і від 12 до 24 годин - 5 [(18±7) %] з ВВР ШКТ. Враховуючи той факт, що симптоматика вродженої високої непрохідності з'являється ближче до кінця першої доби життя дитини, у (72±9) % хворих лікувально-діагностичні заходи почали ще до маніфестації пороку. До кінця першої доби життя новонародженого в клініку госпіталізовано 25 дітей [(89±6) %]. Один новонароджений [(4±4) %] надійшов на 4-ту добу життя з підозрою на кісту черевної порожнини, дві дитини [(7±5) %] — на 10-у та 14-у добу, у одного з них підозрювалася висока кишкова непрохідність, в іншого — низька. Причиною пізньої госпіталізації всіх трьох дітей є невиконання неонатологами наших рекомендацій. У трьох спостереженнях, де пренатально діагностовані МВВР, вади ШКТ визначені як провідні, й діти госпіталізовані в першу добу.

Важка ретенційна патологія нирок і сечових шляхів, яка носила двосторонній характер, запідозрена у восьми плодів, рекомендовано екстремне переведення їх в клініку. У ранній неонатальний період госпіталізовано 10 новонароджених [(21±6) %]. В 1-удобу після народження госпіталізовано троє дітей [(6±3) %], на 2-7-ту добу життя — 7 [(15±5) %], на 8 — 28-й день — 10 [(21±6) %]. У 20 дітей [(43±7) %] з ВВР СВС обстеження і лікування проводилося в періоді новонародженості.

Аналізуючи дані за термінами госпіталізації і початком лікування хворих залежно від віку, встановили, що 48 дітей обстеженні та проліковані в період новонародженості. В це число ввійшли всі діти I підгрупи [(37±6) %] і 20 — II підгрупи [(26±5) %]. Решта 27 дітей II підгрупи госпіталізовані в різні вікові періоди: від 1 до 6 міс. — 10 [(13±4) %], від 6 міс. до 1 року - 11 [(15±4) %], від 1 року до 3 років - 6 [(8±3) %].

Проведена оцінка результатів лікування дітей з вродженою патологією ШКТ та СВС, у яких пренатальна діагностика не проводилась. В віці до 12 годин життя з патологією ШКТ госпіталізовано 27,1% новонароджених з них: кількість склали діти з патологією передньої черевної стінки — 36 (20,34 %) і атрезією стравоходу — 10 (5,65 %). Значна частина хворих доставлена в клініку у віці 12 — 24 годин життя — 66 (37,29 %): з атрезією стравоходу — 27 (15,25 %), аноректальними вадами — 14 (7,91%), вадами передньої черевної стінки — 12 (6,78 %), вродженої низькою кишковою непрохідністю — 12 (6,78 %), порушенням прохідності дванадцятипалої кишки — 1 (0,56 %). На 2-3-ю добу життя переведено 49 новонароджених (27,68 %): з атрезією стравоходу — 20 (11,30 %), ви-

сокою кишковою непрохідністю — 11 (6,21 %), низькою — 6 (3,39 %), вадами розвитку ануса і прямої кишки — 12 (6,78 %).

Результати проведеного лікування оцінювали на основі післяопераційної летальності, яка склала 60,45 % у всій підгрупі з ШКТ і 57,36 % — без урахування ВВР передньої черевної стінки, при яких, як відомо, рівень смертності залишається найвищим. Цінність програми пренатальної діагностики ВВР ШКТ визначалася за термінами госпіталізації та летальності у порівнянні з контрольною групою.

Більшість дітей основної групи [(43±10) %] прийняті на лікування у віці до 6 годин життя, тоді як у контрольній цей показник склав 18,64 %; до 12 год — (29±8) % дітей з раніше проведеної пренатальною діагностикою та 8,48 % — без неї. Таким чином, до 12 годин життя переведено (72±9) % новонароджених основної групи і 27,12 % — контрольної. У віці 12-24 годин життя розпочато лікування у (18±7) % хворих групи з пренатальною діагностикою і у 37,29 % пацієнтів без неї.

Отже, в 1-у добу життя госпіталізовано (89±6) % дітей основної групи і 64,41 % — контрольної. У подібних групах пізніше першої доби надійшло (11±6) і 35,59 % новонароджених відповідно, що негативно вплинуло на результати лікування, особливо у дітей без допологової діагностики. Середній вік життя з моменту народження до госпіталізації в подібних групах склав 9,64 годин в основній і 29,69 годин у контрольній.

Післяопераційна летальність в основній групі склала (29±11) %, у контрольній — (60,45) %.

Урологічна патологія маніфестувала у контрольній групі дітей з ВВР СВС у періоді новонародженості і грудному віці у 12 хворих (10,53 %). В 1-3 роки вади розвитку були діагностовані у 16 дітей (14,03 %), причому у 12 (10,53 %) виявлено міхурово-сечовідний рефлюкс (ПМР), який проявився пієлонефритом. В віці 3-7 років вади розвитку СВС встановлено у 26 дітей (22,81 %). Найбільша кількість ВВР нирок і сечоводів виявлено у пацієнтів шкільного віку — 60 хворих (52,63 %) оперовані в цей віковий період, причому у 12 дітей виконані нефректомії з приводу термінальних стадій ретенційної патології.

У 102 дітей (89,47 %) діагностовано хронічний пієлонефрит, прояв характерних симптомів якого змусив батьків звернутися до дитячого нефрологічне відділення. Зміни в нирках, характерні для хронічного пієлонефриту, виявлені у 70 % хворих з гідронефрозом, а з ПМР, уретеро — гідронефрозом і патологічною дупликацією нирок — у 100 % дітей, що говорить про високий ступінь інфікування сечових шляхів.

Хронічна ниркова недостатність (ХНН) відзначена у восьми хворих (7,02 %) з двостороннім уретерогідронефрозом, причому у двох причиною даного стану був ММР IV-V ступеня. Лікування в контрольній групі у 10 пацієнтів (8,77 %) розпочато з розван-

таження сечових шляхів за допомогою накладення уретеро — кутанеостоми як найменш травматичної операції на тілі ХНН і уросепсису.

Нефректомія при термінальних стадіях ретенційної патології нирок виконана у 14 дітей (12,28 %). А також у шести хворих з гідронефрозом і чотирьох — з уретерогідронефрозом. У чотирьох спостереженнях ММР видалення нирки зроблено внаслідок розвитку в ній вторинного зморщування.

Таким чином, порівняльний аналіз результатів лікування дітей з ВВР СВС основної та контрольної груп показав наступне: (43±7) % пацієнтів з пренатальним діагнозом госпіталізовано в клініку в періоді новонародженості і (22±6) % — у віці до 3 міс. До 3-місячного віку лікування розпочато у (65±7) % хворих, тоді як в контрольній групі тільки у 3,51 % дітей; від 6 місяців до одного року — у (24±6) % пацієнтів основної групи і 7,02 % — контрольної. Всього в грудному віці обстежувалось і лікувалось (87±5) % дітей основної групи та 10,53 % — контрольної.

Обструктивний пієлонефрит діагностовано у (16±6) % пацієнтів основної та 89,47 % контрольної групи; ХНН — у (3±3) і 7,02 % відповідно. Як зазначалося раніше, у 12,28 % дітей контрольної групи лікування з приводу ретенційної патології нирок закінчувалося нефректомією, а у дітей основної групи нефректомії не виконували. Паліативні хірургічні втручання з метою розвантаження сечових шляхів зроблені у (6±4) % пацієнтів основної та 8,77 % контрольної групи. Отже, застосування пренатальної діагностики дозволило розпочати лікування у ранньому віці, зменшити питому вагу дітей з інфікуванням сечовивідних шляхів та ХНН і, не допустити розвиток термінальної стадії ретенційної патології нирок.

## ВИСНОВКИ

Завдяки розробленій методиці пре- і постнатального спостереження новонароджених з вадами розвитку шлунково-кишкового тракту (основна група) госпіталізовано в перші 12 годин життя на 43,88 % більше, ніж у групі, де пренатальна діагностика не проводилася (контрольної), до кінця першої доби — на 24,59 %, а середній вік з моменту народження на 20,1 год менше. Летальність в основній групі з вродженими вадами розвитку шлунково-кишкового тракту зменшилася на 31,45 %.

Середній вік оперованих дітей з вродженими вадами розвитку сечовидільної системи зменшився з 5,61 років у контрольній групі до 1,5-2 міс. в основній тобто більш, ніж у 30 разів. У періоді новонародженості госпіталізовано (43±7) % пацієнтів, до 6-місячного віку в основній групі порівняно з контрольної більше на 61,49 %, а до одного року — на 76,47%.

Хронічний пієлонефрит в основній групі зустрічався на 73,47 % рідше. нефректомії з приводу термінальних стадій ретенції і вторинного зморщування нирок в основній групі не проводилися через відсутність подібних змін.

Ефективність пренатальної діагностики у досліджуваній групі склала (74±5) %, у тому числі при вадах ШКТ — (59±9) %, а при вадах СВС — (87±5) %.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Шаевский Д.В. Хирургическое лечение врожденной патологии желудочно-кишечного тракта у детей / Д. В. Шаевский, Н. И. Родионова, С. В. Гонцов // Труды Крымского медицинского института «Актуальные вопросы детской хирургии». — 1989. — Т. 122. — С. 35-37.
2. Gastrointestinal tract obstruction in the fetus / Langer J.C., Adzick N.S., Filly R.A. [et al.] // Arch. Surg. — 1989. — Vol. 127, № 10. — P. 1183-1187.

Давиденко В. Б., Гречанина Е. Я., Пашенко Ю. В., Вьун В. В., Лапшин В. В., Басилайшвили Ю. В.

## РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ

**Резюме.** Разработанные лечебно-диагностические критерии врожденных пороков развития повысили эффективность лечения детей этой категории. При этом сокращены сроки поступления новорожденных с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта на 20,05 часа и снижена послеоперационная летальность на 31 %. У детей с пороками развития мочевыделительной системы уменьшены сроки начала лечения с 5,6 лет до 5,8 месяцев, проявления пиелонефрита снижены на 73%.

**Ключевые слова:** дети, врожденные пороки развития, желудочно-кишечный тракт, мочевыделительная система, пренатальная диагностика, хирургическое лечение.

DAVIDENKO V. B., GRECHANINA O. YA., PASCHENKO YU. V., VYUN V. V., LAPSHIN V. V., BASILAISHVILI YU. V.

## EARLY DIAQNOSTICS AND TREATMENT OF CONQENITAL MALFORMATIONS

**Summary.** Elaborated treatment-and-diagnostic criterions of congenital malformations have increased the efficiency of medical treatment for the patients of this category. Besides terms of admitting to a hospital for the patients with congenital malformations of gastrointestinal tract are reduced by 20.05 hours, postoperative lethality is also reduced by 31 %. Therms of beginning of the treatment for the children with congenital malformations of urinary system are reduced from 5,6 years to 5,8 month, manifestations of pyelonephritis are reduced by 73 %.

**Key words:** children, congenital malformations, gastro-intestinal tract, urinary system, prenatal diagnostics, surgical treatment.

ДЖАВЕЛОВА О. Т.

Общественная организация «Аутизм. Альтернатива», г. Харьков, Украина

## АНАЛИЗ РАЗВИТИЯ СЕНСОРНОЙ СИСТЕМЫ РЕБЕНКА С АУТИЗМОМ

**Резюме.** В данной статье описываются основные понятия теории сенсорной интеграции. Дается её практическое применение специалиста, ведущего прием детей с нарушениями в развитии. Кратко описываются основные сенсорные нарушения, предлагается перечень факторов, по которым можно определить наличие или отсутствие у ребенка особенностей работы его нервной системы, а именно её воспринимающей, сенсорной функции.

**Ключевые слова:** Дети с нарушениями в развитии, сенсорная система, анализатор, сенсорная интеграция, функциональные нарушения нервной системы, ребенок с аутистическим спектром.

За последние десять лет, отмечается тенденция увеличения числа детей с теми или иными нарушениями. Каждое из них имеет свою специфику, и одно не похоже на другое. Первая инстанция, куда обращаются родители, это детская поликлиника. При оценке ребенка, и характера особенностей его развития важно внимательно относиться к тем немногим показателям, которые мы имеем в результате диагностики на первом этапе. Важно отвечать себе на вопрос, не только то, что ребенок делает, а и то, почему он это делает. Что является верхушкой айсберга, а что является причиной. От того, насколько будет развернута диагностика ребенка на первых порах, насколько будет обращено внимание на важные мелочи в его поведении, будет определяться его дальнейший рост и развитие.

Развитие сенсорной системы восприятия ребенка лежит в основе целостного развития его личности. Более всего затрагивает такие сферы как: поведение, развитие познавательных навыков, социально-эмоциональную сферу.

Есть категории детей относящихся к числу часто болеющих, есть те, кто попадал в больницу, в том числе реанимацию на первом году своей жизни. Есть дети, у которых разбалансирован от рождения процесс возбуждения и торможения, есть те, у кого затруднено вообще выражение той или иной эмоции, дети с плохой координацией движений. Что же объединяет все эти (и многие другие) разношерстные группы нарушений у детей? В основе развития этих особенностей развития может лежать нарушение сенсорного характера, то есть воспринимающей и анализирующей системы у человека. Эта функция относится более к нервной системе. Давайте вспомним строение элементарной единицы воспринимающей функции нервной системы: анализатор. Он состоит из трех элементов: чувствительные к раздражению клетки, эфферентный путь, отдел в головном мозге, отвечающий за обработку информации, и нисходящий афферентный, ответ на раздражение. Конечно, мы все понимаем, что каждое звено этой

цепи имеет более сложное строение. Ради эксперимента, давайте проследим за импульсом, например, вестибулярной системы восприятия.

Периферическим отделом вестибулярной системы является вестибулярный аппарат, расположенный в лабиринте пирамиды височной кости. Вестибулярный аппарат состоит из трех мешочков и трех полукружных каналов (заднего, бокового и переднего), составляющих перепончатый лабиринт внутреннего уха входящий в состав костного лабиринта. Перепончатый лабиринт погружен в перилимфу и заполнен эндолимфой, вязкой жидкостью, которая вместе с отолитами (кристаллики солей кальция, соединенными с чувствительными волосками, покрывающими поверхность канальцев и мешочков) участвует в генерализации вестибулярного импульса. Проводниковый отдел начинается от рецепторов волокнами биполярной клетки (первого нейрона) вестибулярного узла, расположенного в височной кости, другие отростки этих нейронов образуют вестибулярный нерв и вместе со слуховым нервом в составе 8-ой пары черепно-мозговых нервов входят в продолговатый мозг. То есть мы уже отмечаем на первых этапах проводникового пути «смешение» одного импульса идущего от чувствительных клеток вестибулярного аппарата и от слухового анализатора. В вестибулярных ядрах продолговатого мозга находятся вторые нейроны, где происходит соединение импульса уже не одного типа раздражения, не двух, а нескольких: верхнее — ядро Бехтерева, медиальное — ядро Швальбе, латеральное — ядро Дейтерса и нижнее — ядро Роллера. Тут же происходит соединение информации полученной от афферентных нейронов проприорецепторов мышц или от суставных сочленений шейного отдела позвоночника. Вестибулярные ядра продолговатого мозга связаны с различными отделами ЦНС. Благодаря этому обеспечиваются контроль и управление эфферентными реакциями соматического, вегетативного и сенсорного характера. Третий нейрон расположен в ядрах зрительного бугра, откуда возбуждение направляется в кору полушарий) им-

пульсы от которых поступают к третьим нейронам в таламусе (промежуточный мозг) (рисунок 6), то есть, прибавляем четвертый импульс к общему возбуждению. Кортикальный отдел представляют четвертые нейроны, часть которых представлена в проекционном (первичном) поле вестибулярной системы в височной области коры, а другая часть — находится в непосредственной близости к пирамидным нейронам моторной области коры и в постцентральной извилине. Точная локализация коркового отдела вестибулярной сенсорной системы у человека в настоящее время не установлена.

Говоря о воспринимающей, анализирующей, сенсорной функции нервной системы, мы подразумеваем не только наличие у ребенка умение воспринимать то или иное раздражение: слышать звук, видеть свет, чувствовать прикосновение, но должны понимать то как этот импульс обрабатывается в мозгу, но и то как он соединяется, интегрируется с другими импульсами нервной системы. Эту функцию соединять несколько разных импульсов в общую картину восприятия называют сенсорной интеграцией. Об интегративной функции нервной системы говорят классики отечественной нейрофизиологии, это описывают в своих работах ученые других стран. Джинн Айрес описала стройную теорию интегративной функции нервной системы человека, методы диагностики и способы преодоления дезинтеграции.

Как сенсорные нарушения могут влиять на развитие ребенка? Что меняется, если ребенок рождается с физиологическим снижением слуха? Это несложно себе представить. Однако же возвращаясь к нашим категориям детей, описанным выше. Казалось бы, явных нарушений у ребенка нет: по всем показателям он слышит, видит, анатомических дефектов нет, врожденных аномалий тоже. Но ребенок не может выстроить правильную линию поведения. Например, не выполняет обращенные к нему речевые просьбы. Ребенок может слышать, т. е. чувствительность воспринимающих клеток в улитке внутреннего уха нормальная. Если ребенок слышит, не факт, что он слушает. Нервный импульс доходит до коры головного мозга, обрабатывается там и посылается ответной реакцией. В зависимости от того, на каком этапе происходит искажение импульса — от того и будет разнообразие поведенческих реакций у ребенка. Если интегративная функция нервной системы нарушена, в мозг такого ребенка сваливается куча информации, которая никак не перерабатывается, а только возбуждает чувствительные к этому импульсу нервные цепи. В своих работах Джинн Айрес сравнивает нарушение сенсорной интеграции с автомобильной пробкой, где на каждом светофоре, стоит куча машин, нервных импульсов и все сигналы. При такой особенности нервной системы поведение у ребенка будет соответствующим. Ребенок эмоционально разбалансированный, либо наоборот

замкнутый, как бы «на собственной волне». Многие детские личностные нарушения, не имеющие ярко выраженной этиологии, если рассматриваются с точки зрения теории сенсорной интеграции, становятся понятными и легко объяснимыми.

Базовые системы восприятия - это вестибулярный аппарат, кожно-мышечная чувствительность и тактильная чувствительность. Развитие зрительного, слухового восприятия, формирование высших психических функций (интеграций), как результат сформированности трех базовых структур восприятия.

Джинн Айрес проводила исследования раннего развития нервной системы ребенка в утробе матери. Она исходила из того, что в этот период начинают работать три системы восприятия ощущений. Эти три системы она назвала основными, или базовыми, ощущениями. Вместе они образуют своего рода основу для сложного взаимодействия всех органов чувств.

Речь идет о следующих системах:

вестибулярная система — система поддержания равновесия;

тактильная система — система кожной чувствительности = экстероцепция;

проприоцептивная система — система кинестетического восприятия

(мышечно-суставное чувство) — восприятие собственной позы и движения.

Три названных вида чувствительности функционируют на основе ощущений (раздражителей, влияющих на органы чувств), которые зарождаются или воспринимаются в непосредственной близости от тела или внутри самого тела человека.

Слух, обоняние, зрение, то есть те виды чувствительности, с помощью которых воспринимаются находящиеся на расстоянии от тела раздражители, начинают работать на более поздней стадии развития.

Несколько слов о вестибулярной системе.

Известный французский врач профессор Альфред Томатис занимался изучением голоса и слуха. Он пишет, что вестибулярная система начинает работать в утробе матери уже через два дня после начала сердечной деятельности (которая фиксируется на 19-й день после зачатия) — то есть на 21-й день. Столь ранний срок свидетельствует о том, как много времени требуется вестибулярной системе, чтобы подготовиться к выполнению своей жизненно важной функции. Уже на самой ранней стадии она начинает накапливать опыт: в этом и заключается ее развитие и созревание. Для накопления опыта и созревания она нуждается в «пище». Здесь можно говорить о «пище нервов». Из чего же она состоит? Большая часть этой «пищи» поставляется через кровь и плаценту, другим ее крупным источником является движение.

Жизнедеятельность матери круглые сутки «питает» плод движениями. Даже когда мать спит, сердечные ритмы, дыхание, внутренние органы беременной



женщины сообщают ее ребенку ритмичные укачивающие движения.

Своими собственными движениями ребенок пробуждает реакцию своих органов чувств. Задолго до того как мать начинает чувствовать его движения (лишь на четвертом-пятом месяце ребенок вырастает настолько, чтобы касаться стенок матки, после чего мать впервые ощущает его движения), он уже может сгибаться, потягиваться и переворачиваться. Потягивания прекрасно просматриваются на УЗИ. Ребенок тренируется, чтобы потом активно участвовать в процессе родов. Ведь он сам, когда начнутся схватки, помогающие ему двигаться, должен будет найти путь в мир воздуха и света. Если ребенок уже достаточно велик, чтобы касаться стенок матки, он может начать требовать от матери «подкармливать» его движениями. Всем известен случай, когда после достаточно насыщенного трудового дня, женщина, еще не родившая ребенка ложится отдохнуть, но малыш в животе не считает, что сегодня он получил достаточно впечатлений, он начинает толкаться и требовать чтобы его будущая мама двигалась еще и еще, т. е. его нервная система нуждается в движении. Рождаясь, младенец много плачет. Помимо того, что мы его кормим, гладим, как еще мы его успокаиваем? Качаем, тем самым даем нервной системе дополнительную нагрузку, насыщая её впечатлениями. Когда их достаточно — ребенок засыпает. От качества складывания работы вестибулярной системы зависит и дальнейшее развитие малыша: работа глазодвигательных мышц, поднятие головы ребенка лежа на животе, осваивание переворотов с живота на спину, стремление к передвижению в пространстве. Работа вестибулярной системы — это все об умении балансировать. Ведь чем более ребенок будет получать адекватное воздействие на вестибулярный аппарат (в совокупности с другими впечатлениями), тем быстрее он научится контролировать свои процессы возбуждения и торможения. Чем больше будет самостоятельности в его познании окружающего мира, тем больше осознанности, понимании закономерностей вещей в мире, правильном отношении к себе и к людям.

#### **Кожно-кинестетическая чувствительность**

Вернемся вновь к дородовому периоду. Ребенок плавает в околоплодных водах, его движения ограничивает только плодный пузырь и постепенно растягивающаяся маточная мускулатура. Температура вокруг него соответствует температуре нашего тела. Как и вестибулярная система, кожа ребенка получает необходимое питание через кровь. Помимо этого питания, ей нужно прикосновение, которое «охватывало» бы ее и тем самым позволяло осознать ее существование. Такие прикосновения кожа ребенка получает от постоянного «поглаживания» околоплодных вод, а позднее — от касаний стенок матки. Ребенок ощущает и прикосновения своих собственных ручек и ножек.

На третьем месяце беременности он начинает засовывать пальчик в рот и сосать его. В течение шести месяцев он трудится, чтобы потом, родившись на белый свет, сразу начать дышать и глотать пищу. Так он отрабатывает координацию дыхательных движений, учится сосать и глотать. Закладываются основы развития речи. В то же время легкими потягиваниями всех суставов он пробуждает систему кинестетического восприятия, тем самым заботясь о будущем прямохождении и беге.

В утробе матери ребенок находится в идеальных для развития условиях. В его коже формируются рецепторы, воспринимающие различные возбудители, она учится различать прикосновение, боль, холод, тепло. Число тактильных рецепторов достигает от 7 до 135 на квадратный сантиметр кожи. Число нервных волокон (каналов), идущих от кожи к спинному мозгу, превышает полмиллиона. Кожа — крупнейший специализированный орган человека. Площадь кожного покрова у взрослого достигает 18 000 см<sup>2</sup>. Ее масса соответствует 16-18 % общей массы тела.

Освоение ребенком речи, его адаптация к процессу питания (сосательные рефлексы) напрямую связаны с развитием кожно-кинестетической чувствительностью. Порой, решая одну проблему с чувствительностью, мы решаем все исходящие из нее: нарушение поведения, отставание в речи, трудности в освоении письма и чтения.

#### **Восприятие собственной позы и движения, проприорецептивная чувствительность.**

Для того, чтобы развивался этот вид чувствительности, достаточно сдавливать и растягивать суставы. Но основная роль кинестетического анализатора — чувствовать все свое тело разом. Уметь генерализовывать возбуждение в одной части тела, когда как другая находится в покое. Без работы проприорецептивной чувствительности ребенку тяжело освоить любое новое движение, от поднятия головы, лежа до пинцетного захвата пальцами. Нарушение кожно-кинестетической чувствительности бывают причиной диспраксии, общей неуклюжести, несобранности человека.

Возможности для скрининговой диагностики сенсорных систем восприятия.

Этот вопрос является достаточно серьезной проблемой для научного сообщества в отечественном пространстве. В американской теории сенсорной интеграции существуют целые батареи тестов, предназначенные для диагностики того или иного нарушения, однако они не переведены на русский или украинский языки и не используются. Возможность понять какое сенсорное нарушение у ребенка позволяет наблюдение по заданным критериям и опрос родителей.

Теория интеграции нарушение работы сенсорной системы условно разделяет как гипофункцию (сниженную чувствительность сенсоров) или гипер-

функцию (повышенную). Более подробно о каждой системе.

Вестибулярная сенсорная система позволяет организму ориентироваться в трехмерном пространстве:

Гипо:

- потребность раскачиваться, качаться, вращаться;

Гипер:

- проблемы с деятельностью, которая связана с движением, например, с участием в спорте;
- боязнь быстрых движений, перемещений в пространстве;
- укачивание в машине;
- проблемы с деятельностью, во время которой надо адаптироваться к быстро сменяющимся условиям внешней среды.

Первое на что стоит обратить внимание при оценке вестибулярного аппарата на характер движений: на сколько ребенок устойчиво стоит на ногах по сравнению со сверстниками, шаги ритмичные, четкие или смазанные, походка вялая, спотыкается, держится за руку мамы. Кто первый заходит в кабинет: мама или ребенок? Как фокусирует взгляд на предметах и на человеке.

При вестибулярной гипочувствительности родитель может жаловаться на:

- при общем нормальном развитии, трудности в чтении и письме
- постоянно бегает, раскачивается, устраивает разные подвижные игры и дольше других детей не устает;
- при этом в спортивных играх не особенно ловок;
- чаще других падает (вовсе не реагирует на падение или пытается предупредить, но все равно падает);
- становится тяжелым, когда вы стараетесь переместить его в нужном направлении, показать характер действий;
- не может сидеть прямо за столом;
- плохо справляется с заданиями, где нужно задействовать обе стороны тела, резать ножницами, ездить на велосипеде;
- меняет руки, выполняя задание, например, письмо, хотя ему уже 6 лет;
- плохо ориентируется, где верх-низ, право-лево;
- делает не ритмичные движения
- выглядит потеряннным в пространстве.

Два, три таких фактора могут свидетельствовать об нарушении вестибулярной системы ребенка, а именно сниженной её чувствительности.

При гиперфункции работы вестибулярной системы. Джинн Айрес называет это нарушение «гравитационная неуверенность».

При ней родители отмечают, что:

- ребенок боится упасть, высоты;
- боится лестниц, эскалаторов, качелей, в общем любого движения своего тела в пространстве;

- избегает наклонять голову вниз или в сторону, не кувыркается, а некоторых случаях не переворачивается с живота на спину;
- не любит движущиеся игрушки и не играет с ними;
- не любит ходить по наклонной поверхности;
- не переносит длительные поездки в автомобиле, особенно когда дорога виляет;
- ошибается в оценке пространства и расстояния;
- волнуется, если потянуть его за плечи, когда он сидит;
- выглядит тревожным и незащищенным.

Прикосновение (тактильная система).

Имеется в виду общая чувствительность, поверхностная (экстероцептивная), а так же сюда мы относим болевую, температурную.

Расположенная в коже, самом большом органе тела, эта система распознает прикосновения, виды давления, уровень боли и помогает различать температуру (горячо или холодно). Прикосновения являются значимым компонентом социального развития. Они помогают нам оценить окружающую среду, в которой мы находимся, и помогают нам реагировать соответственно. Нарушение тактильной системы легче диагностировать, так как можно проводить пробы различного характера. Прикосновение к коже с различной интенсивностью, в разных частях тела. Для получения представления о том, как чувствует ребенок, прикасаться к его коже различными типами поверхностей (ткань, гладкая, пластик, что-то липкое). Прикасаться двумя предметами одновременно в разных частях тела, и узнавать, какой участок тела более чувствителен.

При тактильной гиперчувствительности родители жалуются что ребенок:

- не любит мыть лицо и голову;
- вызывает панику стрижка волос и ногтей;
- не любит, когда к нему прикасаются, даже с выражением чувства симпатии, хотя видимой неприязни к человеку нет;
- негативно реагирует на одевание, особенно на определенные виды одежды;
- беспокоится, когда много людей стоят рядом с ним (транспорт, очередь);
- не любит погружать пальцы в песок, пальчиковые краски, ходить босиком;
- придиричив к температуре и текстуре пищи.

Бывает что тактильная гиперчувствительность может сопровождаться нейродермитом и другими поражениями кожи.

При тактильной гипочувствительности родители отмечают:

- не контролирует силу своих движений, может сжать, потянуть другого человека, ударить;
- очень высокий порог боли — плохо чувствует температуру/боль;

- практикует самоповреждения (членовредительство) может часто кусать пальцы или сильно себя щипать, оставляя синяки, но, не чувствуя боли;
- получает удовольствие, если на нем лежат тяжелые вещи;
- часто жмется к другому человеку, просит чтобы его гладили, щипали, трогали;
- сам ищет игрушки для тактильной стимуляции.

Тактильная гипочувствительность часто сопрягается с кожно-кинестетической чувствительностью.

Ощущение собственного тела (проприоцептивная система)

Обеспечивается различными органами-проприорецепторами (в частности мышцами), информация с которых по крупным (поэтому быстропроводящим) нервным волокнам в составе периферических нервов и задних столбов спинного мозга поступает к ядрам центральной нервной системы и далее через таламус в теменную долю головного мозга, где формируется схема тела. Благодаря проприорецепции человек может чувствовать положение тела, движение и силу:

Чувство положения — способность ощутить, под каким углом находится каждый сустав, и в сумме — положение и позу всего тела.

Чувство движения — это информация о направлении и скорости движения суставов. Человек воспринимает как активное движение сустава при мышечном сокращении, так и пассивное, вызванное внешними причинами.

Чувство силы — это способность оценить мышечное усилие, прилагаемое для движения или для удержания сустава в определенном положении.

Нарушение проприоцептивной системы приводит к такому часто встречающемуся нарушению как диспраксия. В этом случае страдает восприятие ребенком схемы тела и отсутствует двигательное планирование, таким образом ребенок не может строить целенаправленную деятельность (игровую, трудовую). Определить такое нарушение можно, опять таки проговорив с родителями о том, как играет ребенок.

- наблюдают ли родители у ребенка неуклюжесть или не ловкость?
- того, что ребенок избегает участия в спортивных играх или иных видах физической активности, или они ему не нравятся?
- ребенок с трудом придумывает для себя новые развлечения или не понимает, как играть с теми или иными игрушками?
- всё время предпочитает следовать одной и той же схеме игры или выбирает одни и те же игры?
- действует неэффективно: например, пропускает какие-то шаги или выполняет ненужные действия во время игры или занятия? С трудом выполняет какие то ни было задачи и не может их закончить.

- дольше сверстников пытается освоить простые действия: завязывание шнурков, письмо, одевание, игра в мяч;
- затрудняется переключаться с одного вида деятельности на другой;
- пытается верховодить сверстниками, стараясь обрести контроль над ситуацией;

Современные методы работы с сенсорной системой ребенка.

Прежде всего, работа с ребенком в русле сенсорной интеграции, это игра. Однако она отвечает на сущным потребностям ребенка и доразвивает его сенсорную систему, дает получить тот опыт, которого ему не хватает для полноценной жизни. Для каждого ребенка собирается свой, индивидуальный набор игр. Терапевтическая работа идет так, чтобы вычленив у ребенка одну из сенсорных систем и оказывать воздействие на нее так, чтобы на долю других было как меньше работы. Например, работая с вестибулярным аппаратом, на первых порах мы действительно только качаем ребенка в разных направлениях плоскости. Работая с проприорецепцией — проводим специальный массаж, направленный на сжимание и разжимание каждого функционально важного сустава тела человека. Работая с тактильной чувствительностью — мы максимально изолируем зрительный, слуховой и проприоцептивный анализаторы.

Комната сенсорной интеграции напоминает собой большую игровую детскую комнату, оснащенную спор инвентарем.

Работа всегда начинается с тех знаний и умений, которыми ребенок владеет и постепенно подводится к тому, что ранее было для ребенка невыполнимым действием. Например, лазание по лестнице для малыша с гравитационной неуверенностью и нарушением проприоцептивной чувствительности. Решая свои проблемы сенсорного характера, ребенку легче строить правильную линию поведения, контролировать свои эмоции.

Методы работы с сенсорными системами детей с аутизмом.

Взрослые люди с диагнозом аутизма в своих автобиографиях также утверждают, что имеют сложности с контролем своих сенсорных систем восприятия.

Анализируя особенности проявления аутизма, мы отмечаем, что наряду с нарушениями коммуникации и личностного взаимодействия, у них отмечаются стереотипии: расстройство, характеризующееся ритуальными, повторяющимися действиями. В объяснении природы этих действий, нам и поможет теория сенсорной интеграции. Например, ребенок, постоянно размахивающий руками, как правило, может иметь сниженную тактильную чувствительность рук и имеет плохое восприятие (суставную) чувствительность в целом. Размахивание рук, является его потребностью насыщать нервную систему недостающей информацией о том, где находятся руки.

Или, например, ребенок застревает на восприятии не целого предмета, а может подолгу рассматривать одну его часть, или долго всматриваться в мигающий огонек электронной игрушки. Таким образом, помимо зрительной стимуляции, по сути, он старается уйти от контакта, возможно, имея вестибулярную или тактильную гиперчувствительность. Таким образом, стереотипное поведение можно разделить на удовлетворение потребности (при гипофункции сенсорной системы) или защитной реакции (при гиперчувствительности). В зависимости от того, какую функцию несет себе стереотипия, так и будет оказываться дальнейшая помощь ребенку. Потребность ребенка удовлетворяется в разумных пределах. Преодолеваются защитные реакции в результате развития гибкости нервной системы.

В заключении, хотелось бы отметить, что теория сенсорной интеграции работает по отношению к ребенку, чья нервная система растет и развивается. В зависимости от поставленного диагноза — результаты работы будут видны сразу или через некоторое время, однако они всегда есть. Дети с аутистическим

спектром, как правило, имеют нарушения сенсорной интеграции. Проведение двигательной терапии направленной на развитие гибкости нервной системы ребенка способствует его личностному росту и является важным этапом к его успешной социализации. Каждому из специалистов, сопровождающий ребенка, должен понимать особенности работы нервной системы ребенка с нарушениями, важно отличать от других функциональные расстройства нервной системы, поддающиеся коррекции со стороны психолого-педагогической службы, уметь вовремя распознавать их и правильно направить ребенка к нужному специалисту.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Джинн Айрес Ребенок и сенсорная интеграция / Джинн Айрес. — М.: Теревинф, 2009.
2. Уилла Кислинг Сенсорная интеграция в диалоге / Уилла Кислинг; под редакцией Е.В. Клочковой. — М.: Теревинф, 2010.
3. О. Т. Джавелова Аналіз розвитку сенсорної системи дитини з аутизмом

ДЖАВЕЛОВА О. Т.

#### АНАЛИЗ РАЗВИТИЯ СЕНСОРНОЙ СИСТЕМЫ РЕБЕНКА С АУТИЗМОМ

**Резюме.** У даній статті описуються основні поняття теорії сенсорної інтеграції. Дається її практичне застосування в роботі лікаря-спеціаліста, котрий проводить прийом дітей з порушеннями в розвитку. Коротко описуються основні сенсорні порушення, пропонується перелік факторів, за котрими можна визначити наявність або відсутність у дитини особливостей роботи його нервової системи, а саме її сприймаючої, сенсорної функції.

**Ключові слова:** Діти з порушеннями у розвитку, сенсорна система, аналізатор, сенсорна інтеграція, функціональні порушення нервової системи, дитина з аутистичним спектром.

JAVELOVA O.T.

#### ANALYSIS OF SENSORY SYSTEM DEVELOPMENT IN THE CHILD WITH AUTISM

**Summary.** This article describes the basic concepts of the theory of sensory integration. Specialist, leading the child is received with infringement may use this information in their practice. Briefly describe the main sensory impairment, a suggested list of factors which can determine the presence or absence of the child features the work of nervous system, namely its receptive, sensory functions.

**Key words:** children with developmental disabilities, sensory system, analyzer, sensory integration, functional disorders of nervous system, the child with autistic spectrum.

ЄВДОКИМОВА В. В., ПОПОВ Є. В.

*Одеський національний медичний університет, м. Одеса  
КУ «Міський пологовий будинок», м. Красний Луч, Україна***ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ GSTM1 ТА TNF- $\alpha$  У ХВОРИХ НА МІОМУ МАТКИ  
ТА ЗОВНІШНІЙ ГЕНІТАЛЬНИЙ ЕНДОМЕТРІОЗ**

**Резюме.** Метою дослідження була оцінка поширеності поліморфізму гену *GSTM1*, *TNF- $\alpha$*  у жінок з міомою матки та зовнішнім генітальним ендометріозом. На прикладі випадкової вибірки показано, що частота делеційного поліморфізму гену *GSTM1* і *TNF $\alpha$*  відповідає середньопопуляційному рівню, при цьому істотних відмінностей по тяжкості клінічного перебігу і відповіддю на лікування згідно з протоколом у пацієнток з різними алельними варіантами гену *GSTM1* і *TNF- $\alpha$*  (-308 G/A) виявлено не було.

**Ключові слова:** гени, міома матки, зовнішній генітальний ендометріоз, генетика, прогнозування, поліморфізм.

**ВСТУП**

Ендометріодна хвороба в сучасній гінекології є одною з найзагадковішою проблемою, по частоті — займає третє місце після запальних захворювань жіночих статевих органів і міоми матки (ММ) [1, 4]. Причини її до кінця не з'ясовані. Такі саме дані існують стосовно поширеності міоми матки. Відповідно до сучасних уявлень, ці обидва гінекологічних захворювання відносять до дисгормональних, імунозалежних й генетично обумовлених захворювань (Баскаков В.П. та ін., 2002) [2, 3, 4].

За даними зарубіжних авторів середня поширеність міоми матки становить близько 30 %. Серед мешканок міст частота виявлення даного захворювання становить 19-27 % і істотно нижче в сільській місцевості [11]. Наприклад, перші клінічні прояви міоми матки, у порівнянні із зовнішнім генітальним ендометріозом (ЗГЕ), набагато частіше з'являються і в пізньому репродуктивному періоді, і в пременопаузі, можна вважати, що розвиток пухлини відбувається раніше, задовго до її виявлення. Часто фактори, що ведуть до виникнення гормонального дисбалансу в організмі пацієнтки і є причинами виникнення міоми матки [14]. До цього можна віднести порушення функції щитовидної залози і надниркових залоз, розлади в роботі гіпоталамо-гіпофізарної системи, захворювання яєчників тощо.

При швидкому збільшенні пухлини і вираженій клінічній картині виникають вторинні функціональні порушення [8]. ЗГЕ як і міома матки виявляється у жінок розумової праці, це є результатом частих емоційних перенавантажень, на тлі гіперестрогенії, прогестерондефіцитних станів, гіпергонадотропізма та ін. Більшість світових дослідників вважають, що зростання частоти виникнення ЗГЕ та ММ є залежною від рівню концентрації цитозольних рецепторів в статевих гормонах і складних механізмів їх взаємодії з ендогенними або екзогенними гормонами. До

теперішнього часу в людини описано кілька класів цитозольних глутатион-S-трансфераз:  $\alpha$  (GST A),  $\mu$  (GST M),  $\pi$  (GST P),  $\theta$  (GST T),  $\kappa$  (GST K),  $\sigma$  (GST S),  $\omega$  (GST O) і  $\zeta$  (GST Z) [9, 10, 11, 15]. Розподіл на класи заснований на ступені гомології амінокислотних послідовностей цих ферментів і їх імунореактивності. Деякі з генів, що кодують ці білки, характеризуються значним популяційним поліморфізмом [8]. Тому немає сумнівів, що поліморфізм ряду генів при цих двох хворобах представляє собою дуже велике значення у формуванні схильності до підвищеного ризику розвитку ЗГЕ та міоми матки. Серед генів-кандидатів, що приймають участь у регуляторних процесах апоптозу й клітинної проліферації, важливе значення мають гени факторів некрозу пухлини альфа (*TNF- $\alpha$* ) та їх рецепторів [5, 6]. Клініко-генетичні роботи, присвячені молекулярно-генетичним аспектам міоми матки в Україні нечисленні і стосуються більш за все генів HLA-системи та хемокінів [9, 18, 19]. Дослідження ролі поліморфних маркерів генів системи детоксикації ксенобіотиків (генів «зовнішнього середовища») та *TNF- $\alpha$*  щодо ЗГЕ та міоми матки в нашій країні до цих пір не проведені.

Наразі, накопичені дані на користь тісного зв'язку ризику виникнення ЗГЕ та деяких алельних варіантів генів системи детоксикації ксенобіотиків є суперечливими.

Це зокрема стосується генів, що кодують ферменти суперсемеїства глутатион-S-трансферази, які відіграють ключову роль у забезпеченні резистентності клітин до перекісного окислювання ліпідів, впливу вільних радикалів, алкилування білків та в запобіганні поломок ДНК [8]. Виявлено п'ять різних генів, що кодують глутатион-S-трансферази класу M (*GSTM1*, *M2*, *M3*, *M4*, *M5*) [8, 9, 15]. Ген, що кодує ізоформу ферменту *GSTM1*, картований в ділянці *lq13.3*, є поліморфним і утворює чотири алельних варіанти: *GSTM1\*А*, *\*В*, *\*С* і *\*0* [15]. Перші дві алелі не мають

функціональних відмінностей між собою. Аллель \*С зустрічається в різних популяціях край рідко. Варіант \*0 – нульовий алель (делеція у середині гена довжиною близько 10 тис. п.о.) на рівні фенотипу проявляється як відсутність ферменту GSTM1. Гомозиготне носійництво делеції гена GSTM1 (генотип GSTM1 0/0, «нульовий» генотип) широко представлено у популяції людини, досягає в деяких популяційних групах до 50 % [9, 15]. У українській популяції частота генотипу GSTM1 0/0 становить від 15 до 30 % [9, 11, 17]. Слід зазначити, що різні автори наводять дані про частоту виявлення «нульового» генотипу GSTM1, що утруднює можливість прогнозування асоційованих з ним мультифакторіальних захворювань.

Метою дослідження є оцінка поширеності поліморфізму гену GSTM1, TNF- $\alpha$  у жінок хворих на міому матки та зовнішній генітальний ендометріоз.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконане (та продовжує виконуватися) на базі клініки гінекології Військово-медичного клінічного центру Південного регіону (м. Одеса) та гінекологічного відділення КУ «Міський пологовий будинок» (м. Красний Луч).

Усі пацієнтки були комплексно обстежені згідно до вимог чинних клінічних протоколів регламентованих наказами МОЗУ № 582 та № 676. Загальну групу склали 135 жінок, із них – 45 хворих на міому матки, 45 – на зовнішній генітальний ендометріоз та 45 – практично здорові жінки. Середній вік обстежених склав  $34,4 \pm 0,8$  років. Дизайн дослідження – неконтрольоване проспективне когортне.

Поліморфізм гену GSTM1 виявлений за допомогою праймерів: GSTM1 F: 5' <GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG C>3'; GSTM1 R: 5' <GTT GGG CCT AAA TAT ACG GTG G>3'. Алелі гену GSTM1 визначалися після проведення ампліфікації ДНК за наявності на електрофореграмі субстанції молекулярною вагою 271 пари нуклеотидів. Відсутність відповідних фрагментів вказувала на гомозиготність індивідуума за делецією обох алелів.

Для ампліфікації фрагментів гена TNF- $\alpha$  використані праймери, що містили одну заміну підстави для створення сайту рестрикції, необхідного для виявлення поліморфного варіанту гена: TNFA1 : 5' <ATC TGG AGG AAG CGG TAG TG> 3'; TNFM1: 5' <AAT AGG TTT TGA GGG CCA TG> 3' (містить G в положенні -313); TNFM2: 5' <AGA AGA CCC CCC TCG GAA CC> 3' (містить T в положенні -240) праймери A1 і M1 використовували для ампліфікації фрагмента з поліморфізмом в положенні -308. Гідроліз оцінювали за результатами електрофорезу у 7,5 % поліакриламідному гелі.

Статистична обробка одержаних результатів проведена традиційними методами описативної статистики за допомогою програми Excell 2007.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Перебіг зовнішнього геніального ендометріозу і міоми матки у жінок в обох групах відрізнявся стереотипністю. У I групі хворих провідним був больовий синдром у 85,8 % жінок, у II групі цей синдром склав 74,7 %. Дещо рідше визначалися порушення з боку менструального циклу: гіперполіменорея спостерігалася у 21,1 % в пацієток II групі, у 71,2 % – I групі, також у останніх менометрорагії спостерігалися у 54,2 % випадків. Значно рідшими у хворих I групі були порушення функції тазових органів у вигляді дизуричних проявів, коїталгій та диспареунії, в цій групі у 35 (77,8 %) жінок відзначалася неплідність, на невиношування вагітності вказували 5 (14,3 %) пацієток.

Як показали наші дослідження (рис. 1) частота делеційного поліморфізму гену GSTM1 у пацієток з міомою матки та зовнішнім генітальним ендометріозом не перевищувала 15 %, що відповідало середньопопуляційним показникам. При цьому суттєвих відмінностей за важкістю клінічного перебігу та відповіддю на лікування згідно протоколу, між пацієнтками з різними алельними варіантами гену GSTM1 знайдено не було ( $p > 0,05$ ).

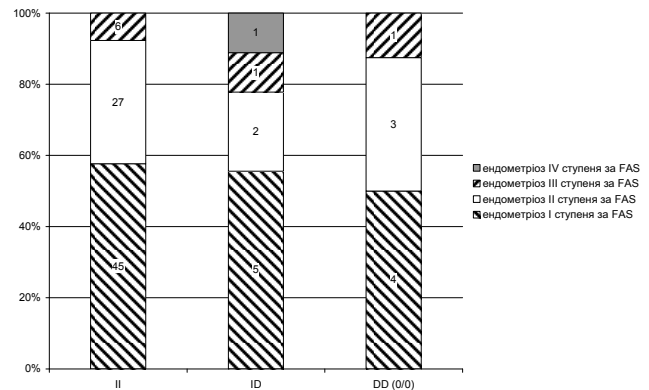


Рис. 1 Розподіл алельних варіантів гену GSTM1 у обстежених пацієток

Наведене вище свідчить про те, що частота функціонально ослабленого делеційного алелю GSTM1 0/0 у пацієток з зовнішнім генітальним ендометріозом не відрізнялася від загального поширення у загальній східноєвропейській популяції. Відповідно, скринінг поліморфізму гену GSTM1 не може бути використаний для прогнозування ризику виникнення зовнішнього геніального ендометріозу без сполучення з іншими генетичними маркерами, пошук яких може стати предметом окремого дослідження.

Оскільки одним із ключових ланок у реалізації каскаду механізмів виникнення міоми є взаємодія цитокинів, то саме з цієї метою ми виконали дослідження поліморфного маркера гену фактора некроза пухлини на виборці 45 індивідумів хворих на міому

матки та порівняли її із такою ж кількістю здорових жінок (табл. 1).

Таблиця 1.

**Частота алелю та генотипу поліморфного маркера -308 G/A TNF-alpha в групі хворих на міому матки та у контрольній групі**

Ген	Алель, генотип	Контроль-на група (n = 45)	Хворі на міому матки (n = 45)
-308 G/A TNF-alpha	-308 G	25 (55,5 %)	37 (82,2 %)
-308 G/A TNF-alpha	-308 A	6 (13,3 %)	2 (4,4 %)
-308 G/A TNF-alpha	-308 GG	9 (20,0 %)	4 (8,8 %)
	-308 GA	3 (6,7 %)	1 (2,2 %)
-308 G/A TNF-alpha	-308 AA	2 (4,4 %)	1 (2,2 %)

Під час порівняльного аналізу розподілення частот алелей та ген дослідів поліморфних маркерів -308 G/A TNF-alpha у групі контролю і у групі хворих на міому матки статистично достовірних розрізень нами виявлено не було.

Таким чином, отримані вище дані свідчать, що поліморфізм гену -308 G/A TNF-alpha не асоційований із виникненням та розвитком міоми матки. Ці результати цілком узгоджуються із функціональним значенням цих генів, останні, згідно даних літератури, не є етіологічними факторами розвитку міоми матки, але відіграють важливе значення у патогенезі цього захворювання.

**ВИСНОВКИ**

1. Поліморфізм гену TNF- $\alpha$  (-308 G/A TNF- $\alpha$ ) не асоційований з формуванням міоми матки і характером її поразки міоматозними вузлами.

2. Хворі із міомою матки мають найбільшу поширеність генетичних маркерів - 308 A TNF- $\alpha$  (p = 0,03).

3. Молекулярно-генетичні маркери рецептора з поліморфізмом - 308 GG TNF- $\alpha$  асоційовані з великими розмірами міоматозних вузлів.

4. Кожній конкретній хворій із обтяжливим спадковим анамнезом притамані алелі -308 A TNF- $\alpha$  - розмір міоматозного вузла на j є меншим, ніж у жінок без цих алелей (p=0,004-0,006), а при наявності їх поєднанні в генотипі відмінності щодо розміру вузла і сягає 67-71 %. Представлені вище взаємозв'язки не спостерігаються в групі здорових жінок (з необтяженою спадковістю).

5. При госпіталізації до гінекологічного стаціонару необхідно виявляти групи хворих із підвищеним ризиком розвитку поєднаної патології міоми матки та зовнішнього геніального ендометріозу на основі молекулярно-генетичного скринінгу генів TNF- $\alpha$  та GSTM1.

6. При обстеженні хворих на міому матки в якості маркерів розвитку міом великих розмірів рекомендується використовувати генотипи 1/1 і поліморфізму

TNF- $\alpha$  рецептора 1- го типу та його поєднання з поліморфізмом -308 TNF- $\alpha$ .

7. Вивчення поліморфізму гену - 308 G/A TNF-alpha не є асоційованим із виникненням та розвитком міоми матки.

8. Під час використання молекулярно-генетичних маркерів для індивідуального прогнозу щодо розміру вузла/вузлів міоми матки, слід враховувати наявність спадкової обтяженості по міомі матки та локалізацію цих вузлів.

9. При виявленні поліморфних маркерів генів TNF- $\alpha$  та його рецептору 1-го типа можуть бути асоційовані із формуванням міоми матки у поєднанні із аденоміозом (внутрішнім геніальним ендометріозом).

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Адамян Л. В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л. В. Адамян, В. И. Кулаков, Е. Н. Андреева - М : Медицина, - 2006. - 416 с.

2. Алтухова О. Б. Молекулярно-генетические маркеры клинического течения миом матки / О. Б. Алтухова, М. И. Чурносков // Материалы II межрегиональной научно-практической конференции акушеров-гинекологов и перинатологов «Актуальные проблемы современного акушерства, гинекологии и перинатологии». - Белгород, 2009. - С. 99-100.

3. Алтухова О. Б. Ассоциация полиморфного маркера G(-308)A гена TNF с миомой матки / О. Б. Алтухова, А. А. Должиков, М. И. Чурносков // Матер. 5-го съезда Вавиловского общества генетиков и селекционеров. - М., 2009. - Ч. 1. - С. 381.

4. Баскаков В. П. Эндометриозная болезнь / В. П. Баскаков, Ю. В. Цвелев, Е. В. Кира. - СПб., - 2002. - 452 с.

5. Баранов В. С. Геномика и молекулярная медицина / В. С. Баранов // Молекулярная биология. 2004. - Т. 38, № 1, - С. 110-116.

6. Баранов В. С. Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины / В. С. Баранов. - СПб. : Н-Л, 2009. - 528 с.

7. Генетический полиморфизм ферментов метаболизма эстрогенов у больных с миомой матки / А. В. Прудников [и др.] // Вестник НГУ. - 2005. - Т. 3, вып. 1. - С. 47-55.

8. Глотов О. С. Генетический полиморфизм, мультифакториальные болезни и долголетие / О. С. Глотов, В. С. Баранов // Мед. Генетика. - 2007. - Т. 6, № 4. - С. 17-29.

9. Евдокимова В.В. Генетика эндометриоза: поиск клинических предикторов и диагностических маркеров / В. В. Евдокимова // Здоровье женщины - 2009. - № 8. - С. 231-233.

10. Молекулярна епідеміологія. / В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора, В. Й. Кресюн [та ін.]. - Одеса, 2010. - 356 с.

11. Молекулярные механизмы в патогенезе развивающейся миомы матки С. А. Леваков [и др.] // Матер. VI Рос. форума «Мать и дитя». — М. — 2004. — С. 401-402.
12. Молекулярная патология эндометриоза (обзор литературы) / А. А. Ляшенко, Г. Р. Жоган, А. А. Азиева [и др.] // Проблемы репродукции. — 2006. — Т. 12, № 6. — С. 16-21.
13. Николин Л. Б. Клініко-патогенетичні аспекти генітального ендометріозу, оптимізація діагностики, лікування та реабілітація репродуктивної функції жінки: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.01 / Львівський національний медичний ун-т ім. Данила Галицького. — Л., 2007. — 21.
14. Сидорова, И. С. Роль факторов роста в патогенезе миомы матки / И. С. Сидорова, О. В. Рыжова // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 1.1. — С. 12-13.
15. Современные представления о молекулярно-генетических основах миомы матки / О. В. Егорова [и др.] // Мед. генетика. — 2007. — Т. 6, № 9. — С. 11-16.
16. Mitchell L. A. Endometriosis: Symptoms, Diagnosis & Treatments / L. A. Mitchell NY, Nova Science Publishers Inc. — 2010 — 272 p.
17. Von Rokitansky C. Ueber uterusdrüsen—neubildung in uterus- und ovarial-sarcomen. / C. von Rokitansky // Ztsch K K Gesellsch der Aerzte zu Wien. — 1860. — Bd. 37. — S. 577-581.
18. Frey G. H. The familial occurrence of endometriosis; report of five instances and review of the literature / G. H. Frey // Am J Obstet Gynecol. — 1957. — Vol. 73(2) — P. 418-412
19. GSTM1 Gene. Gene Cards. The Human Gene Compendium. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GSTM1&search=gstml>

ЕВДОКИМОВА В. В., ПОПОВ Е. В.

#### ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ GSTM1 И TNF- $\alpha$ У БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ И НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

**Резюме.** Целью исследования было изучение распространенности полиморфизма гена GSTM1 и TNF- $\alpha$  у больных миомой матки и наружным генитальным эндометриозом. На примере случайной выборки показано, что частота делецийного полиморфизма гена GSTM1 и TNF- $\alpha$  соответствует среднепопуляционному уровню, при этом существенных отличий по тяжести клинического течения и ответом на лечение согласно протоколу у пациенток с различными аллельными вариантами гена GSTM1 и TNF- $\alpha$  (-308 G/A) выявлено не было.

**Ключевые слова:** гены, миома матки, наружный генитальный эндометриоз, генетика, прогнозирование, полиморфизм.

ЄВДОКУМОВА В. В., ПОПОВ Є. В.

#### THE POLIMORPHISM OF GSTM1 AND TNF- $\alpha$ GENES AMONGST THE PATIENTS WITH THE UTERUS MYOMA AND EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

**Summary.** The study was aimed to assess the prevalence of GSTM1 and TNF- $\alpha$  genes polimorphism in the patients with uterus myoma and the external genital endometriosis. There was demonstrated at the random sample that the frequency of deletion polymorphism of GSTM1 and TNF- $\alpha$  is corresponding to the average rate furthermore the severity of clinical course and the response to the standard treatment was not different amongst patients with the dissimilar allele variants of GSTM1 and TNF- $\alpha$  (-308 G/A) genes.

**Key words:** genes, uterus myoma, external genital endometriosis, genetics, prognosis, polymorphism.



ЖУКОВА Л. В.

«Ладо» – специализированный центр для детей с нарушениями развития и неврологическими проблемами, г. Харьков, Украина.

## ОСОБЕННОСТИ СОЦИАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ ДЕТЕЙ С АУТИЗМОМ

**Резюме.** В настоящей работе выделены основные факторы, влияющие на процесс адаптации детей с аутистическими расстройствами. Описаны основные задачи коррекционной работы в зависимости от актуального уровня адаптированности.

**Ключевые слова:** социальная адаптация, социальные навыки, социальная среда, социальные группы.

Аутизм — проблема не только медицинская, но и в большой степени социальная. Серьезные нарушения способностей к коммуникации и социальному взаимодействию крайне затрудняют эффективное включение в социальную среду даже при высоком уровне развития когнитивных процессов. Помимо возможного развития личностных патологий это неизбежно приводит к исключению из сферы общественного производства и, следовательно, невозможности самостоятельно жить и работать. Помимо самого страдающего аутизмом, следует принять во внимание и членов семьи, занятых в уходе и, соответственно, также, частично или полностью, выпавших из трудовой деятельности. Это ведет не только к прямым и косвенным потерям со стороны общества (увеличение экономической нагрузки на социальные выплаты, недополученный общественно-полезный продукт), но и нарушает социальные связи самой семьи, непосредственно влияет на ее социально-экономический статус также не в лучшую сторону. Таким образом, при организации психолого-педагогического медико-социального сопровождения развития аутиста на первый план выходит необходимость максимальной полной его адаптации в семье и развитие социальной и функциональной независимости.

Для выработки наиболее эффективных путей помощи в данном процессе необходимо понимание некоторых психолого-педагогических особенностей при аутистических расстройствах. В следствие асинхронии развития, социальная дезадаптация при данном расстройстве качественно отличается от таковой при иных нарушениях психической сферы. Необходимо тщательное и углубленное изучение уровня развития отдельных групп навыков и определение зоны ближайшего развития ребенка конкретно по каждому. Следует учитывать сниженную способность к подражанию и научению путем наблюдения, что предполагает отсутствие либо же сильное искажение спонтанного научения. Затруднена генерализация уже приобретенных поведенческих моделей. При са-

мой организации процесса обучения ранжирование целей и задач по их приоритетности и четкая структурированность позволит использовать ригидность поведенческих моделей в качестве сильной стороны самого обучаемого, а также не будет способствовать эскалации уже имеющейся повышенной тревожности. В связи с повышенной/повышенной чувствительностью, необходимым условием представляется снижение и жесткое упорядочивание дополнительных стимулирующих восприятие факторов: эффективные при обычном учебном процессе в данном случае они способны вызвать сенсорную перегрузку и усиление тревожного состояния. Свойственный им наглядно-образный тип мышления предопределяет необходимость глобального использования визуальной поддержки. Многим аутистам присущ ряд выраженных в поведении психопатологических феноменов (агрессия, аутоагрессия, ритуальные действия), и всем без исключения — низкий уровень социального интеллекта. Данный факт делает необходимым введение качественной предварительной подготовки ближайшего окружения, взаимодействие с которым предполагается в процессе адаптации и обучения. Погружение в среду, которая не готова и не способна понять и принять имеющиеся особенности приведет к формированию негативного опыта и формированию дальнейших невротических реакций у человека с аутистическим расстройством, что только усложнит коррекционную работу.

Исходя из сказанного, в рамках реализации программы социальной адаптации очевидна необходимость проведения постоянного и систематического обучения. Особенно важно это учитывать при формировании **социальных** навыков, которые, необходимо **целенаправленно** развивать наравне с моторными, речевыми, академическими и т.д., и соответственно вводить в программу обучения. Для качественной адаптации очень важно понимание всей значимости развития именно социальности, которая тесно пересекается как с коммуникативной сферой, так

и с дальнейшей социальной продуктивностью, поскольку данная группа навыков, так или иначе связана с взаимодействием и воздействием на других людей.

Исходя из глубины включенности в социум и функциональной автономности человека с аутистическим расстройством, можно выделить несколько уровней социальной адаптированности.

1. Адаптация в семье, домашней среде. Для поддержания нормального уровня жизнедеятельности требуется постоянная специальная поддержка и опека. Сформированы базовые навыки самообслуживания, коммуникативные навыки на низком уровне, групповое поведение, как правило, невозможно.

2. Адаптация в малых группах. Способность к включению в немногочисленные коллективы (учебные, производственные, соседские или дружественные общности), способность к действию в соответствии с установленными правилами и инструкциями, достаточный уровень коммуникации. Способность к продуктивной деятельности. Необходимость в частичной опеке.

3. Адаптация на уровне средних и больших социальных групп. Способность к включению в трудовую деятельность и самостоятельному проживанию. Относительная независимость жизнедеятельности и саморегуляция поведения. Ситуативная потребность в поддержке.

Прогноз эффективности социальной адаптации достаточно сложен. Ее эффективность в значительной степени зависит формы и глубины нарушений и их глубины, а также от организации помощи. Необходимо учитывать комплекс факторов воздействия: степень выраженности аффективной патологии, уровень развития коммуникативной стороны речи, уровень развития невербального интеллекта, особенности поведения, уровень развития игровой деятельности, качество развития школьных навыков и умений.

При типичном варианте развития человека важнейшим агентом первичной социализации является семья, социальные навыки усваиваются «автоматически», в процессе наблюдения, моделирования и имитации, какая-либо специально организованная деятельность не является необходимостью. В случае с людьми с аутизмом данный путь недостаточно эффективен, поскольку требуются не только нестандартные методы обучения, но и определенная подготовка, для нормального взаимодействия, самой социальной среды. Это требует включения в данный процесс специально подготовленных специалистов различного профиля, деятельность которых должна быть направлена на всестороннюю поддержку людей страдающих аутизмом и их семей, оптимизацию и удовлетворение их актуальных потребностей. Можно выделить следующие смысловые блоки работы исходя из актуального уровня социальной адаптированности человека с РАС.

1-й этап. Для обеспечения адаптации на уровне семьи основные направления работы: помощь родителям в формировании нормальной жизнедеятельности и создании комфортной среды. Обучение уходу за ребенком с аутизмом и общению с ним.

- Развитие у родителей способности понимать основные потребности ребенка.
- Обучение родителей преодолению негативных форм поведения ребенка (агрессии, аутоагрессии, аффективных реакций и пр.).
- Обучение родителей способам формирования у детей элементарных навыков гигиены, приема пищи, опрятности. [4]

Успешное прохождение данного этапа позволяет минимизировать воздействие стрессогенных факторов, обеспечить необходимую для дальнейшего развития базовую стабильность, установить минимально необходимый уровень коммуникации.

2-ой этап. Помощь в переходе из среды комфортной в среду развивающую. Семья — это система, целостное саморегулирующееся образование, стремящееся, как любая система, к равновесию. Успешное прохождение предыдущего уровня адаптации способствует установлению определенного рода порядка, равновесия. Поэтому возникшие предпосылки к изменениям предполагают некоторую амбивалентность восприятия: перспектива дальнейшего развития и возможность расширения социальной продуктивности ребенка с аутизмом и необходимость изменения уже установившейся действующей модели жизнедеятельности. Основные направления работы специалистов на данном этапе предполагают квалифицированную диагностику зоны ближайшего развития ребенка и разработку индивидуального плана дальнейшей социальной адаптации, помощь семье в прохождении кризисных моментов, структурирование и организация среды, развитие группового поведения.

3-й этап. Данный этап наименее разработан в современной практике, поскольку большинство коррекционных моделей направлено на детей и подростков. Но, к сожалению, люди с аутистическими расстройствами нуждаются в поддержке на протяжении всей жизни. Формирование способности к произвольности и саморегуляции поведения способствует выходу на уровень достаточной автономной жизнедеятельности и удовлетворительному уровню социальной адаптации. На данном этапе специально организованное структурирование среды, в соответствии с потребностями, довольно затруднено, что повышает требования к гибкости и адаптивности поведения. На данном этапе задача специалистов включает в себя помощь в оценке адаптивности и социальной приемлемости имеющихся поведенческих моделей, их изменении при необходимости, либо формировании новых. Обучение правилам безо-

пасной жизнедеятельности, помощь в преодолении кризисных состояний.

Разрабатывая и осуществляя обучающую программу, необходимо сосредоточиться на ее максимальной функциональности, полученные умения и навыки должны иметь смысл в повседневной жизни. Будучи понятными и полезными ребенку, они не только скорее закрепятся в его поведенческом репертуаре, но и помогут в дальнейшем найти продуктивное применение его индивидуальным особенностям. Рассматривая проблему социальной адаптации необходимо также сделать акцент на двусторонности данного процесса. Наиболее результативной является работа не только в отношении самого аутиста, но прежде всего подготовка социальной среды, понимание особенностей людей имеющих данное расстройство, готовность помочь им включиться в социум на собственных условиях и в приемлемой для них форме.

Жукова Л. В.

#### ОСОБЛИВОСТІ СОЦІАЛЬНОЇ АДАПТАЦІЇ ДІТЕЙ З АУТИЗМОМ

**Резюме.** У даній роботі виділені основні фактори, котрі впливають на процес адаптації дітей з аутистичними розладами. Описано основні завдання корекційної роботи залежно від актуального рівня адаптованості.

**Ключові слова:** соціальна адаптація, соціальні навички, соціальне середовище, соціальні групи.

Zhukova L. V.

#### PECULIARITIES IN SOCIAL ADAPTATION OF THE AUTISTIC CHILDREN

**Summary.** This paper highlights the main factors affecting the process of adaptation of children with autism spectrum disorders. There are described the basic tasks of correction, depending on the actual level of adaptability.

**Key words:** social adaptation, social skills, social environment, social group.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Грэндин Т. Отворяя двери надежды. Мой опыт преодоления аутизма / Т. Грэндин, М. Скариано. — М. : Центр лечебной педагогики, 1999.
2. Иванов Е. С. Детский аутизм: диагностика и коррекция / Е. С. Иванов, Л. Н. Демьянчук, Р. В. Демьянчук — СПб. : «Дидактика Плюс», 2004.
3. Карвасарская И. Б. В стороне. Из опыта работы с аутичными детьми / И. Б. Карвасарская. — М. : Тервинф, 2003.
4. Мамайчук И. И. Помощь психолога детям с аутизмом / И. И. Мамайчук. — СПб.: Речь, 2007.
5. Никольская О. С. Аутичный ребенок: пути помощи / О. С. Никольская, Е. Р. Баенская, М. М. Либлинг — М., 1997.
6. Питерс Т. Аутизм. От теоретического понимания к педагогическому воздействию / Т. Питерс. — СПб., 1999.

КАРПУШЕНКО Ю. В.

Харківський національний медичний університет, Україна

## УЛЬТРАЗВУКОВА СЕМІОТИКА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ З ХАРЧОВОЮ СЕНСИБІЛІЗАЦІЄЮ

**Резюме.** В статті наведені узагальнені дані літератури щодо питань діагностики патології підшлункової залози (ПЗ) у дітей. На підставі власних досліджень представлена ультразвукова семіотика органа з визначенням функціонального стану за даними постпрандіальної гіперемії у дітей з харчовою сенсibilізацією. Отримані результати свідчать про наявність реактивних змін залози у даної групи дітей.

**Ключові слова:** діти, підшлункова залоза, ультразвукова семіотика.

### ВСТУП

Патологія підшлункової залози (ПЗ) у дітей залишається одним з найскладніших розділів дитячої гастроентерології, оскільки її симптоми можуть бути подібними до симптомів інших захворювань, а детальна верифікація ускладнена через обмежені можливості діагностики [1, 5, 8]. Відомості про розповсюдження панкреатитів у дитячому віці вкрай суперечливі, так, розповсюдженість гострого панкреатиту коливається від 0,4 до 1 % усіх хірургічних захворювань [7, 9], в країнах СНД хронічний панкреатит складає від 5 до 25 % усіх захворювань ШКТ. Існуючі розбіжності обумовлені відсутністю уніфікованої класифікації захворювань ПЗ в дитячому віці та відсутністю єдиного стандартизованого підходу до виявлення хронічного панкреатиту (ХП) [3, 4, 9]. З іншого боку, має місце й гіпердіагностика ХП, обумовлена пріоритетністю ультразвукового дослідження (УЗД), який в теперішній час є найдосяжнішим методом вивчення структури ПЗ для діагностики її уражень.

Серед безлічі етіологічних факторів (патологія ДПК, жовчовивідних шляхів, недотримання дієти, травма, інфекційні та вірусні захворювання, гельмінтози, лікарські засоби, спадковий фактор та ін.), окремої уваги заслуговує алергія. За даними літератури при харчовій алергії можливий розвиток як гострого, так і хронічного запального процесу в тканині ПЗ [2, 4, 6]. Значне збільшення сполучених алергічних захворювань у всьому світі та більш рання їх маніфестація (т.з. атопічний марш), дозволяють припустити зростання частоти захворювань ПЗ.

Рання діагностика захворювань ПЗ неможлива без використання комплексу лабораторно-інструментальних методів дослідження, проте використанню більшості з них в педіатричній практиці обмежено через інвазивність, працемісткість та високу вартість (прямі зондові, ЕРХПГ, дихальний тест, ендоскопічна ультрасонографія та ін.), хоча більшість з них є «золотим стандартом». В арсеналі педіатра для діагностики

патології ПЗ залишаються лабораторні методи – визначення рівня панкреатичних ферментів у крові та сечі, копрологічне дослідження; інструментальні – УЗД, КТ, МРТ, що потребує пошуку нових досяжних та високоінформативних методів діагностики вже на ранніх стадіях захворювання.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під нашим спостереженням знаходилося 169 дітей у віці від 3 до 17 років, основну групу склали 105 дітей з сенсibilізацією до харчових алергенів, контрольну – 64 дитини. Всі пацієнти за віком були розділені на 3 групи: 3-6 років, 7-11 років, 12-17 років.

Для вивчення структурних змін ПЗ всім дітям було проведено УЗД класичним способом та за методикою Полякової С.І., визначалась постпрандіальна гіперемія (ППГ) ПЗ до та після харчового навантаження.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основні критерії, за якими ми оцінювали УЗ семіотику, представлені в табл. 1.

Як видно з наведеної таблиці, вірогідно частіше у дітей з харчовою сенсibilізацією відмічалась неоднорідна структура ПЗ, яка проявлялась лінійними вогнищами дрібноехогенних включень в ділянках голівки, тіла, хвоста, або впродовж усієї залози. Більш, ніж у половини обстежених відмічалась підвищена ехогенність органа, майже у всіх головна панкреатична протока не була розширеною, але останні характеристики вірогідно не відрізнялись від контрольної групи.

В залежності від віку ультразвукова семіотика мала наступну картину:

При більш детальному аналізі ультразвукової семіотики ПЗ за віком звертає на себе увагу статистично значуща неоднорідність структури органа за рахунок дрібноехогенних включень, обумовлених, скоріш за все, ураженням стінок дрібних судин в

Таблиця 1

Ультразвукова семіотика підшлункової залози

	Структура				Ехогенність						Головна панкреатична протока			
	однорідна		неоднорідна		звичайна		підвищена		знижена		N		Розширена	
	n	%±m	n	%±m	n	%±m	n	%±m	n	%±m	n	%±m	n	%±m
Основна група N=105	43	41±4,8	62	59±4,8*	43	40,9±4,8	55	52,4±4,9	7	6,7±2,4	103	98±1,3	2	2±1,3
Контрольна група N= 64	57	89±3,9*	7	11±3,9	23	36±6	36	56,2±6,2	5	7,8±3,3	64	100	0	0

Примітка.\* - статистично значуща різниця (p<0,05) частоти структури основної групи та контрольної

Таблиця 2

Ультразвукова семіотика підшлункової залози в залежності від віку

		Структура				Ехогенність						Головна панкреатична протока			
		однорідна		неоднорідна		звичайна		підвищена		знижена		N		Розширена	
		n	%±m	n	%±m	n	%±m	n	%±m	n	%±m	n	%±m	n	%±m
3-6 років	Основна група N=47	14	29,8±6,7	33	70,2±6,7*	21	44,7±7,2	22	46,8±7,3	4	8,5±4**	45	95,7±3	2	4,3±3
	Контрольна група N=21	18	85,7±7,6*	3	14,3±7,6	7	33,3±10,3	14	66,4±10,3	0	0	21	100	0	0
7-11 років	Основна група N=35	20	57±8,3	15	43±8,3*	12	34,3±8	20	57,1±8,3	3	8,6±4,7	35	100	0	0
	Контрольна група N=22	21	95,5±4,4	1	4,5±4,4	10	45,4±10,6	9	41±10,5	3	13,6±7,3	22	100	0	0
12-17 років	Основна група N=23	9	39±10	14	61±10*	10	43,5±10,3	13	56,5±10,3	0	0	23	100	0	0
	Контрольна група N=21	18	85,7±7,6*	3	14,3±7,6	6	28,5±9,8	13	62±10,6	2	9,5±6,4	21	100	0	0

Примітка: \* статистично значуща різниця (p<0,05) частоти структури основної групи та контрольної; \*\* статистично значуща різниця (p<0,05) частоти ехогенності основної групи та контрольної.

паренхімі органа загальним алергічним процесом, ці зміни присутні у обстежених дітей основної групи у всі вікові періоди. Також статистично значущим (p<0,05) виявилось зниження ехогенності ПЗ у дітей молодшого віку (3-6 років). Подібні зміни вірогідно обумовлені набряком, який також може бути одним з проявів запального процесу. Відсутність розширення головної панкреатичної протоки, яка є ознакою гострого панкреатиту, можна пояснити тим, що за методикою, дослідження проводилось в періоді ремісії або відсутності загострення основного захворювання.

Щоб оцінити не тільки структурні зміни, а й функціональний стан ПЗ, ми використали УЗД з визначенням постпрандиальної гіперемії (ППГ) — реакції ПЗ на харчове навантаження. Оскільки пацієнти основної групи — це діти з харчовою сенсibiliзацією, які потребують виключення деяких продуктів з раціону, ми модифікували харчове навантаження, запропоноване в класичному методі. В результаті були отримані наступні дані (рис. 1):

У дітей основної групи вірогідно частіше ППГ відповідала реактивним змінам підшлункової залози (6-15%), функціональна активність органа в контрольній групі була в межах норми (більше 15%), у жодної дитини не було виявлено змін, характерних для хронічного панкреатиту (менше 5%).

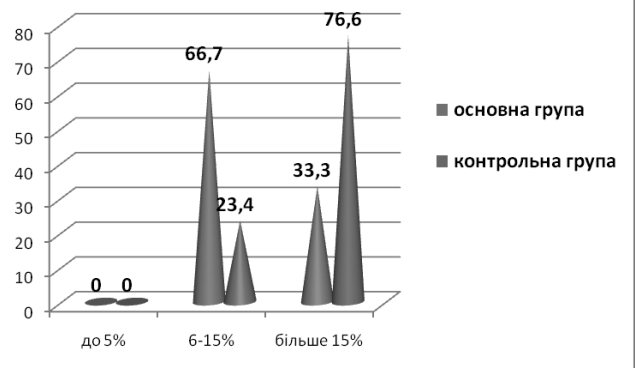


Рис. 1. Постпрандиальна гіперемія підшлункової залози

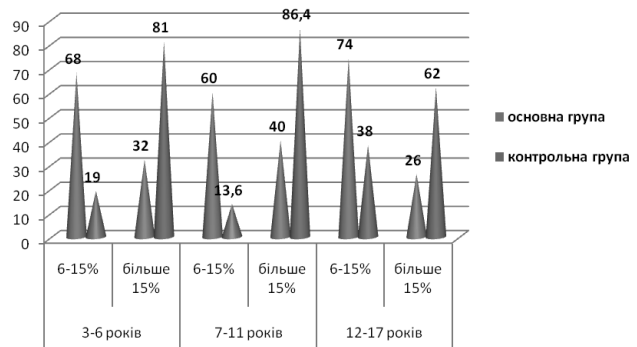


Рис. 2. Постпрандиальна гіперемія підшлункової залози в залежності від віку

Порівнювальна характеристика ППГ, представлена на рис. 2, виявила, що реактивні зміни ПЗ статистично частіше зустрічаються у дітей з харчовою сенсibiliзацією незалежно від віку.

### ВИСНОВКИ

Узагальнюючи отримані дані, можна зробити висновок, що у дітей з сенсibiliзацією до харчових алергенів вірогідно часто ПЗ має неоднорідну структуру за рахунок дрібноехогенних включень. Статистично значущою є зниження ехогенності ПЗ у дітей молодшої групи (3-6 років), що, вірогідно, обумовлено набряком, який також може бути проявом запального процесу. Отже, можливо стверджувати, що в даній групі дітей переважають реактивні запальні зміни із боку ПЗ, або вони є наслідком гострого запального процесу. Відсутність ультразвукових ознак гострого панкреатиту пояснюється проведенням дослідження за методикою в періоді ремісії. Результати визначення постпрандиальної реакції ПЗ виявили реактивні зміни органа та відсутність хронічного панкреатиту у дітей з сенсibiliзацією до харчових алергенів.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белоусов Ю. В. Педиатрическая гастроэнтерология: учебное пособие, / Ю. В. Белоусов – Х. – 2007. – С. 213-229.
2. Бельмер С. В. Поджелудочная железа: под тяжестью аллергии / С. В. Бельмер // Чаша здоровья. – 2003. – № 1 (3). – С. 3-5.

3. Гасилина Т. В. Панкреатиты у детей / Т. В. Гасилина, С. В. Бельмер // Лечащий врач. – 2009. – № 1. – С. 7 - 8.

4. Гасилина Т. В. Пищеварительная недостаточность поджелудочной железы у детей. Дифференцированный подход / Т. В. Гасилина, С. В. Бельмер // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 1. – С. 57-60.

5. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, П. Н. Христич. – Донецк, 2005. – 416 с.

6. Казначеева Л. Ф. Гастроинтестинальная форма пищевой аллергии у детей / Л. Ф. Казначеева, Н. С. Ишкова, К. С. Казначеев // Практическая медицина. – 2010. – № 7 – С. 6-8.

7. Панкреатическая недостаточность у детей / П. Л. Щербаков, С. И. Полякова, И. В. Дворяковский [и др.] // Журнал Фармацевтический вестник. – 2009. – № 2. – С. 5-6.

8. Рылова Н. В. Диагностика заболеваний поджелудочной железы у детей / Н. В. Рылова // Практическая медицина. Фармацевтический вестник. – 2010. – С. 4-13

9. Breaking It Down: Improving Diagnosis and Treatment of Chronic Pancreatitis CME Steven D. Freedman, MD, PhD Faculty and Disclosures CME Released: 04/02/2012. – From Medscape Education Gastroenterology. – режим доступа к журн.: <http://www.medscape.org/viewarticle/760023>

КАРПУШЕНКО Ю. В.

### УЛЬТРАЗВУКОВАЯ СЕМИОТИКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С ПИЩЕВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИЕЙ

**Резюме.** В статье представлены данные литературы по вопросам диагностики патологии поджелудочной железы у детей. Основываясь на собственных исследованиях, представлена ультразвуковая семиотика органа с определением функционального состояния по данным постпрандиальной гиперемии у детей с пищевой сенсibiliзацией. Полученные результаты свидетельствуют о наличии реактивных изменений железы у данной группы детей.

**Ключевые слова:** дети, поджелудочная железа, ультразвуковая семиотика

KARPUSHENKO J. V.

### ULTRASOUND SEMIOTICS OF PANCREAS IN CHILDREN WITH FOOD SENSITIZATION

**Summary.** Generalized backgrounds of literature, devoted to questions of pancreas pathology, diagnostics in children are performed in article. Based on own researches, ultrasound semiotics of pancreas and determination of functional state, according to postprandial data in children with food sensitization are presented. Obtained results are equal to reactive organ's changes in this group of children.

**Key words:** children, pancreas, ultrasound semiotics

КОЛЕСНИКОВА В. В.

Одесский национальный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии № 1,  
г. Одесса, Украина

## СИНДРОМ ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ГРИПП А(Н1N1/09) ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

**Резюме.** Проблема задержки внутриутробного развития плода у беременных занимает одно из ведущих мест в акушерстве, поскольку это осложнение обуславливает высокую перинатальную заболеваемость и смертность. Значительный рост случаев заболеваемости среди беременных женщин, распространенность вредных привычек, экологические, профессиональные и другие негативные факторы способствуют возникновению осложнений во время беременности и родов, приводят к задержке внутриутробного развития плода, определяют чрезвычайную актуальность ситуации в стране. Изменчивость антигенной структуры возбудителя играет ведущую роль в эпидемическом процессе. Эта эпидситуация особенно опасна для слабо защищенных контингентов населения, в том числе и для беременных женщин. Изучение влияния гриппозной инфекции на течение беременности и состояние здоровья новорожденного сейчас особенно актуально. Были изучены особенности течения беременности и родов у пациенток перенесших грипп А(Н1N1/09). Средний возраст беременных женщин составил  $25,8 \pm 1$  лет. В первую группу вошли 30 беременных, которые перенесли грипп в I триместре, во вторую группу 64 женщины, заболевшие во II триместре, в третью группу 58 женщин, заболевших в III триместре. Выделение на основании комплексного обследования состояния фетоплацентарного комплекса группы беременных высокого риска, рациональное ведение беременности и программирование родов в этой группе позволят снизить развитие синдрома ЗВУР более чем в 2 раза. Выявление беременных группы риска рождения доношенных детей с синдромом задержки внутриутробного развития и применение разработанных профилактических мероприятий — инструмент для повышения здоровья рождающихся детей.

**Ключевые слова:** вирус гриппа, задержка развития плода, исходы беременности.

### ВВЕДЕНИЕ

Здоровье человека закладывается в период антенатального развития и определяется как возрастными особенностями растущего организма, так и влиянием на него условий окружающей среды (Серов В.Н., 2007; Щепин О.П. и др., 2007; Радзинский В.Е., 2008; Кулаков В.Н. и др., 2008; Alexander GR et al., 2005).

На фоне снижения качества здоровья беременных женщин, накопления неблагоприятных факторов, увеличивается количество доношенных детей, родившихся с задержкой развития. Синдром задержки роста плода (СЗРП) — важный фактор внутриутробной гибели плода и смерти в неонатальном периоде. Смертность среди доношенных детей с СЗРП в 310 раз превышает таковую у новорожденных с нормальным антенатальным развитием. (Мальцева Л.И. и др., 2006; Шехтман М.М., 2008; Айламазян Э.К., и др., 2009; Манухин И.Б., 2010; Canterino J.V. et al., 2004).

Для развивающегося зародыша и плода последствия перенесенного гриппа могут быть весьма неблагоприятны, особенно если болезнь происходит в ранние сроки беременности, в критические периоды развития плода.

**Цель:** изучение влияния гриппозной инфекции на течение беременности и состояние здоровья новорожденного.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены особенности течения и исходы беременности у 152 женщин, перенесших грипп в период гестации. Применены общеклинические методы обследования, сбор соматического и эпидемиологического анамнеза, инструментальные, лабораторные (клинические, биохимические), вирусологические методы исследования.

Возраст женщин колебался от 20 до 26 лет. Из них 46 % были первобеременными и первородящими, остальные — повторнородящие.

Обследовано 152 беременных в период с 2010 г. по 2012 г. В первую группу вошли 30 беременных, которые перенесли грипп в I триместре, во вторую группу 64 женщины, заболевшие во II триместре, в третью группу 58 женщин, заболевших в III триместре. Выкидыши произошли только у женщин, перенесших грипп в I триместре.

Врожденная патология развития плода выявлена у 8 (7,56 %) женщин и потребовала прерывания беременности по медицинским показаниям. Кесарево сечение проводилось женщинам перенесшим грипп в III триместре в 24,2 % наблюдений, несколько реже во II триместре — 22,2 % и в I триместре — 30,5 %. Наиболее низкий гестационный возраст  $35,96 \pm 0,18$  недель, масса тела  $2956 \pm 66,0$  г и оценка по шкале Ап-

гар на 1 минуте  $6,9 \pm 0,02$  балла и 5 минуте  $7,5 \pm 0,09$  были установлены у детей, рожденных от матерей, перенесших грипп в I триместре беременности.

Средний гестационный возраст новорожденных от матерей переболевших гриппом во II триместре и в III триместре составил  $35,9 \pm 0,48$  недель и  $37,7 \pm 1,42$  соответственно.

У новорожденных, рожденных от пациенток, перенесших заболевание во II и в III триместре, существенно не отличалась. Средняя масса тела новорожденных была выше у переболевших в III триместре  $3205 \pm 38,4$  г, немного меньше у новорожденных, рожденных от женщин, переболевших во II триместре  $3150 \pm 55,0$  г.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У детей, перенесших хроническую гипоксию в результате плацентарного нарушения, отмечена высокая частота простудных заболеваний в первый год жизни, признаки постгипоксической энцефалопатии, задержка физического, психоречевого развития, дисбиоз кишечника; с раннего возраста наблюдаются патологические отклонения развития нервной системы, для которых характерно сочетание нескольких неврологических синдромов, раннее появление и длительное течение синдрома двигательных нарушений. Таким образом, на рождение детей с ЗВУР влияет комплекс факторов, как медико-биологические, социально-гигиенические, так и медико-организационные. Учитывая разнообразие факторов риска, влияющих на внутриутробное развитие плода, и значимость внутриутробного состояния плода как одного из важнейших ресурсов здоровья нового поколения. Изучение показателей, характеризующих состояние фетоплацентарной системы в динамике позволит своевременно диагностировать внутриутробное страдание плода и провести профилактические мероприятия развития синдрома ЗВУР. Всем

беременным группы высокого риска дважды за беременность одновременно с лечением основной патологии проводить циклическую лечебно-профилактическую терапию, дифференцированно подбирать, в зависимости от основной патологии беременности и выявленной экстрагенитальной патологии.

#### ВЫВОДЫ

Выделение на основании комплексного обследования состояния фетоплацентарного комплекса группы беременных высокого риска, рациональное ведение беременности и программирование родов в этой группе позволят снизить развитие синдрома ЗВУР более чем в 2 раза.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сидорова Т. Н. «Прогнозирование рождения доношенных детей с синдромом задержки роста плода». С 1-18. 2011г. Казань.
2. Бушуева Э. В. Особенности индивидуального здоровья детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития / Материалы IV регион. науч. форума «Мать и дитя», 28-30 июня, Екатеринбург; М., 2010. – С. 50-51.
3. Лизин М. А. Фактори ризику, профілактика та лікування затримки розвитку вагітної матки // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 1999. – Т. 3, № 2. – С. 472-474.
4. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team; Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med. 2009;360:2605-2615.
5. Pregnant women and novel influenza A (H1N1): considerations for clinicians. Centers for Disease Control and Prevention Web site. [http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinician\\_pregnant.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinician_pregnant.htm). Updated June 30, 2009. Accessed August 24, 2009.

КОЛЕСНИКОВА В. В.



**СИНДРОМ ЗАТРИМКИ РОЗВИТКУ ПЛОДА У ЖІНОК ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ГРИП А ( H1N1/09) ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ**

**Резюме:** Проблема затримки внутрішньоутробного розвитку плоду у вагітних займає одне з провідних місць в акушерстві, оскільки це ускладнення зумовлює високу перинатальну захворюваність і смертність. Значне зростання випадків захворюваності серед вагітних жінок, поширеність шкідливих звичок, екологічні, професійні та інші негативні фактори сприяють виникненню ускладнень під час вагітності та пологів, призводять до затримки внутрішньоутробного розвитку плоду, визначає надзвичайну актуальність ситуації в країні. Мінливість антигенної структури збудника відіграє провідну роль в епідемічному процесі. Ця епідситуація особливо небезпечна для слабо захищених контингентів населення, в тому числі і для вагітних жінок. Вивчення впливу грипозної інфекції на перебіг вагітності та стан здоров'я новонародженого зараз особливо актуально. Були вивчені особливості перебігу вагітності та пологів у пацієнток, які перенесли грип А ( H1N1/09). Середній вік вагітних жінок склав  $25,8 \pm 1$  років. У першу групу увійшли 30 вагітних, які перенесли грип в I триместрі, в другу групу 64 жінки, які захворіли в II триместрі, в третю групу 58 жінок, які захворіли в III триместрі. Виділення на підставі комплексного обстеження стану фетоплацентарного комплексу групи вагітних високого ризику, раціональне ведення вагітності та програмування пологів у цій групі дозволять знизити розвиток синдрому ЗВУР більш ніж в 2 рази. Виявлення вагітних групи ризику народження доношених дітей з синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку і застосування розроблених профілактичних заходів — інструмент для підвищення здоров'я нутрі.

**Ключові слова:** вірус грипу, затримка розвитку плоду, наслідки вагітності.

KOLESNYKOVA V. V.

**SYNDROME OF FETAL GROWTH RETARDATION IN WEMEN UNDERGOING INFLUENZA A (H1N1/09) DURING PREGNANCY**

**Summary.** The problem of intrauterine fetal development in pregnant women is one of the leading places in obstetrics, as this complication causes high perinatal morbidity and mortality. The significant increase in the incidence among pregnant women, the prevalence of bad habits, environmental, trade and other negative factors contribute to complications during pregnancy and childbirth, lead to intrauterine fetal development, defines extreme urgency of the situation in the country. The variability of the antigenic structure of the pathogen plays is a leading role in the epidemic. This epidemiological situation is particularly dangerous for poorly protected populations, including pregnant women. Studies on the effect of influenza infection during pregnancy and the health of the newborn are now especially important. We studied the course of pregnancy and delivery complications in patients undergoing influenza A (H1N1/09). Average age of pregnant women was  $25, 8 \pm 1$  years. The first group included 30 pregnant women who have had the flu in the I trimester, the second group of 64 women who have become ill in the II trimester, a third group of 58 women who developed in the III trimester. Allocation based on a comprehensive survey of the state of placenta of pregnant women at high risk, the rational management of pregnancy and childbirth in the programming of this group will reduce the development of intrauterine growth retardation syndrome is more than 2 times. Identifying pregnant women at risk of delivering a full-term infant with intrauterine growth retardation syndrome and the use of preventive measures designed - a tool to improve the health of children born.

**Key words:** influenza virus, a fetal growth retardation, pregnancy outcomes.

КОРОСТІЙ В. І.

*Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна*

## СИСТЕМА ПСИХОТЕРАПІЇ ТА ПСИХОЛОГІЧНОГО СУПРОВОДУ ХВОРИХ З КОГНІТИВНИМИ ТА ЕМОЦІЙНИМИ РОЗЛАДАМИ ПРИ СОМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

**Резюме.** Стаття присвячена вивченню поширеності, чинників ризику розвитку, клінічної структури емоційних та когнітивних розладів серед хворих із соматичними захворюваннями — церебро-васкулярними та серцево-судинними (ішемічний інсульт головного мозку та інфаркт міокарду) та ендокринними захворюваннями (цукровий діабет другого типу, первинний гіпотиреоз). Створена система психотерапії та психологічного супроводу хворих з когнітивними та емоційними розладами при соматичних захворюваннях.

**Ключові слова:** система психотерапії, медико-психологічний супровід, когнітивні розлади, соматичні захворювання.

### ВСТУП

До недавнього часу основна увага дослідників приділялася важким когнітивним розладам (деменція), які є результатом досить тривалого прогресування судинного або дегенеративного ураження головного мозку [8, 10, 12]. Проте, клінічна виразність даної стадії когнітивної дисфункції, коли серйозно порушується якість життя пацієнтів та їх родичів, вимагає значних економічних витрат на лікування, яке при цьому не завжди є ефективним [2, 3, 7]. У той же час ранній початок терапії на стадії переддементних порушень дозволяє уповільнити прогресування процесу і відстрочити появу вираженого когнітивного дефіциту [13, 14], що переконливо свідчить про необхідність зосередження уваги дослідників на проблемі помірних когнітивних порушень. Таким чином, проблема помірних когнітивних розладів (ПКР), які виходять за рамки вікової норми, але не досягають ступеню деменції, є найбільш актуальною проблемою сучасної психіатрії та неврології. ПКР вважають набути порушення в одній або декількох когнітивних сферах в результаті органічного захворювання головного мозку, які виходять за рамки вікової норми, але не призводять до втрати незалежності і самостійності в повсякденному житті. Поширеність ПКР в старших вікових групах велика і досягає 11-17 % серед осіб старше 65 років [1]. При цьому частота ПКР значно збільшується в популяції хворих з енцефалопатією та органічними психічними розладами, які обумовлені серцево-судинною патологією, цукровим діабетом та іншими ендокринними захворюваннями [2, 8, 10]. Диференціюванню різних варіантів когнітивних розладів і встановленню можливих предикторів їхнього прогресування може сприяти детальний нейропсихологічний аналіз і кваліфіковане психопатологічне дослідження в ранній період їхньої появи [13, 14].

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених проблемі помірних когнітивних порушень, ряд питань залишаються до кінця не вирішеними. Ві-

домо, що когнітивні порушення є поліфакторною патологією, найбільш часто обумовлюються наявністю у хворих дисциркуляторної енцефалопатії та органічних психічних розладів внаслідок розповсюджених серцево-судинних та ендокринних захворювань. Однак, в літературі практично відсутні необхідні діагностичні критерії для ранньої діагностики когнітивної дисфункції залежно від її генезу. На цей час немає узагальнюючих досліджень щодо порівняння особливостей когнітивних порушень у хворих з різними соматоневрологічними та ендокринними захворюваннями. Мало вивченою залишається проблема взаємозв'язку когнітивних і емоційних порушень різного генезу [5, 6]. Також повністю не розкриті патогенетичні (метаболичні) механізми формування когнітивних порушень в залежності від основного етіологічного чинника когнітивних порушень різного генезу. У свою чергу розкриття клініко-патогенетичних особливостей ПКР дасть можливість оптимізувати і підвищити ефективність терапії помірних когнітивних порушень і тим самим знизити ризик появи деменцій і поліпшити якість життя пацієнтів та їх родичів. Вирішення цих питань має найбільше економічне значення в розробці заходів профілактики когнітивних порушень саме у осіб працездатного віку. Проте, в літературі більшість досліджень когнітивних розладів проведені у осіб віком старше 60 років і практично немає робіт, присвячених вивченню когнітивних розладів у осіб більш раннього віку.

Таким чином, вирішення проблеми вивчення когнітивних та емоційних розладів у осіб працездатного віку з органічними та симптоматичними психічними захворюваннями з метою створення комплексної системи раннього виявлення, корекції та профілактики когнітивних розладів у осіб працездатного віку з органічними та симптоматичними психічними захворюваннями є дуже актуальним і своєчасним, має безсумнівне медичне та соціальне значення.

**Метою дослідження** було вивчення розповсюдженості, чинників ризику розвитку, клінічної струк-

тури та особливостей синдромогенезу когнітивних особливостей когнітивних розладів серед хворих з соматичними захворюваннями за двома напрямками: 1) дослідження когнітивних та емоційних розладів внаслідок соматичних захворювань у пацієнтів працездатного віку; 2) дослідження емоційних розладів, коморбідних раннім стадіям хронічних соматичних захворювань, у пацієнтів молодого віку. За першим напрямком досліджували пацієнтів з церебро-васкулярними та серцево-судинними захворюваннями (ішемічний інсульт головного мозку (МІ) та інфаркт міокарду (ІМ)) та ендокринними захворюваннями (цукровий діабет другого типу (ЦД), первинний гіпотиреоз (ПГ)). Дизайн дослідження представлено на рис. 1.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Для досягнення зазначеної мети проведено поглиблене клініко-психопатологічне, клініко-неврологічне, психодіагностичне, нейропсихологічне дослідження 60 хворих із органічними та симптоматичними психічними захворюваннями внаслідок церебро-васкулярних та серцево-судинних захворювань (30 хворих, які перенесли інфаркт міокарду, та 30 хворих, які перенесли ішемічний мозковий інсульт) та 344 хворих із органічними та симптоматичними психічними захворюваннями внаслідок

ендокринних захворювань (63 хворих з цукровим діабетом другого типу та 281 хворий з первинним гіпотиреозом), віком від 36 до 59 років. Дослідження проводилося у Науково-практичному медичному центрі Харківського національного медичного університету, Харківській міській лікарні швидкої та невідкладної допомоги імені А. І. Мещанінова.

Використовувалися шкала депресії Гамільтона (HDRS), шкала депресії Бека, коротка шкала оцінки психічного стану (MMSE), Адденбрукська шкала оцінки пізнавальних здібностей, реєстрація когнітивних викликаних потенціалів головного мозку P<sub>300</sub>.

Статистична обробка даних проводилась відповідно правил обробки медико-біологічної інформації після створення комп'ютерної бази даних у програмі Microsoft® Excel та за допомогою пакету комп'ютерних програм «STATISTICA 7.0» for Windows (Stat Soft Inc., USA). Дані наведено як M±m, де M – середнє значення, m – стандартна похибка середнього значення.

Було проведено комплексне обстеження 60 хворих із церебро-васкулярною та серцево-судинною патологією: 30 хворих, які перенесли ІМ та 30 хворих, які перенесли ішемічний МІ. Серед обстежених переважали чоловіки (з 60 пацієнтів було 38 чоловіків (63,3 %) і 22 жінки (36,6 %)). Серед хворих з ІМ переважали пацієнти у віці 46-55 років.



Рис. 1 Дизайн дослідження

Серед хворих з МІ більшість обстежених становили чоловіки – 17 (56,6 %). Жінок було 13 осіб (43,4 %). Більшість пацієнтів відносилася до вікової групи 56 – 65 років – 19 осіб (63,3 %). Серед обстежених пацієнтів у 19 (63,3 %) в патологічний процес були залучені басейни середніх мозкових артерій, у 1 (3,3 %) хворого – басейн задньої мозкової артерії, у 10 (33,4 %) хворих – вертебро-базиллярний басейн. У 55 % хворих вогнище ішемії локалізувалося в правій півкулі, у 47 % – в лівій.

Обстеження пацієнтів з ІМ та МІ проводилося в 3 етапи: 1 етап - впродовж 28 днів з моменту перенесеного ІМ або МІ (гострий період), 2 етап – через 3 місяці після події (відновний період), 3 етап – через 6 місяців після події (відновний період).

Було проведено комплексне обстеження 344 хворих із ендокринною патологією: 63 хворих з ЦД і 281 хворий з ПГ.

Обстежено 63 пацієнта (41 жінка і 22 чоловіки), які страждають на ЦД 2-го типу, у віці  $57,8 \pm 3,8$  років. Середня тривалість діабету становила  $7,9 \pm 5,2$  років. Тяжкість діабету в більшості випадків визначалася як середнього ступеню важкості (84,1 %), а в 15,9 % випадків відповідала важкій формі. 30,2 % хворих в якості базової цукрознижувальної терапії застосовували інсулін, 69,8 % – таблетовані препарати. Серед ускладнень діабету у 55 пацієнтів була присутня дистальна діабетична полінейропатія, у 51 пацієнта відзначалася діабетична ангіопатія на очному дні, у 7 осіб – ознаки діабетичної нефропатії II-III стадії. Поряд з ЦД, у 39 пацієнтів відзначалася гіпертонічна хвороба переважно II стадії, у зв'язку з чим пацієнти регулярно отримували терапію гіпотензивними препаратами, у 31 хворого виявлялися клініко-лабораторні ознаки дисліпідемії. У 19 осіб (30,2 %) поєднання ЦД, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії та ожиріння відповідало критеріям метаболічного синдрому. Критеріями виключення для хворих цієї групи були наявність в анамнезі інфарктів та інсультів, супутній гіпотиреоз і тяжка чи нестабільна соматична патологія.

Було проведено комплексне обстеження 281 хворого з первинним гіпотиреозом різного ступеня тяжкості та етіології. Серед обстежених переважали жінки (85,2 % жінок і 14,8 % чоловіків). Вік хворих з ПГ складав від 36 до 59 років.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати досліджень дозволяють скласти характеристику клінічних особливостей когнітивних та емоційних розладів серед хворих працездатного віку з різними соматичними захворюваннями, зокрема внаслідок ішемічного інсульту головного мозку та інфаркту міокарду, цукрового діабету другого типу та первинного гіпотиреозу.

У хворих після ішемічного мозкового інсульту значна кількість когнітивних порушень у гострому

періоді (80,0 %) знижується на етапі відновлення, а потім знову зростає, за рахунок легких та помірних когнітивних розладів. Виявлений взаємозв'язок збільшення частоти і ступеню когнітивних порушень на етапі реабілітації зі зростанням депресивної симптоматики за шкалами Гамільтона та Бека, що вказує на патогенетичні зв'язки когнітивних та емоційних розладів у осіб, які перенесли інфаркт міокарду та мозковий інсульт. В осіб, які перенесли ішемічний МІ, відзначається чітка динаміка розвитку несприятливих психічних розладів: в гострому періоді МІ у всіх хворих первинним є порушення рівня свідомості (від обнубіляції до коми) з наступними когнітивними розладами (83,3 %) у вигляді порушення пам'яті, уваги, процесів мислення. Базисними також є астеничний і больовий синдроми. У подальшому, у відновному періоді (на другому і третьому етапах дослідження) представленість і виразність когнітивних порушень дещо знижується, на перше місце виходять психоемоційні розлади. Базисним залишається астеничний синдром, який більшою мірою набуває депресивне, тривожне, іпохондричне, істероформне забарвлення.

Визначена динаміка когнітивних розладів у хворих з ішемічним інсультом головного мозку та інфарктом міокарду у гострому та відновному періодах хвороби. Дослідження динаміки психічного стану хворих, які перенесли інфаркт міокарду, показало, що в гострому періоді у пацієнтів, які перенесли ІМ, виявлена закономірність зростання частоти помірних когнітивних порушень від 6,6 % пацієнтів у гострому періоді до 10,0 % – на етапі відновлення та 13,3 % – на етапі реабілітації.

Виявлено порівняльні нейропсихологічні та нейрофізіологічні особливості когнітивних розладів внаслідок цукрового діабету та гіпотиреозу. У хворих з цукровим діабетом органічні психічні порушення з когнітивними розладами легкого ступеня виявлялися у 95 %. Нейропсихологічне дослідження виявило зниження загальної когнітивної продуктивності за Адденбрукською шкалою оцінки пізнавальних здібностей до  $78 \pm 7$  балів (при нормі 100 балів). Реєстрація когнітивних викликаних потенціалів виявила збільшення латентності піка P300 до  $359 \pm 13$  мс ( $p < 0,05$ ) відносно контролю ( $320 \pm 18$  мс). У хворих з первинним гіпотиреозом органічні психічні порушення з когнітивними розладами легкого та помірнього ступеня виявлялися в 79,4 % випадках. Нейропсихологічне дослідження виявило зниження загальної когнітивної продуктивності та залежність від стадії дисметаболічної енцефалопатії (ДМЕ): субкомпенсовані когнітивні порушення (27-25 балів за MMSE) при першій стадії ДМЕ, легкі та помірні когнітивні порушення (24-21 балів за MMSE) при другій стадії, при третій стадії ДМЕ показники інтелектуальної продуктивності відповідали рівню помірнього когнітивного порушення (22-17 балів). У 36,5 % хво-

рих на цій стадії діагностована деменція. Вивчення показників когнітивних викликаних потенціалів хворих на первинний гіпотиреоз виявило збільшення латентності піка P300 до  $369 \pm 21$  мс ( $p < 0,05$ ) відносно контролю ( $320 \pm 18$  мс) та згладжування результуючої хвилі, що є нейрофізіологічним корелятом стомлення мозку в гіпотиреодних умовах. Визначені кореляційні взаємозв'язки між показниками короточасної пам'яті і латентністю когнітивних викликаних потенціалів за P300 у групі обстежених хворих з ПГ та ЦД дозволяють рекомендувати метод реєстрації когнітивних викликаних потенціалів P300 у системі ранньої діагностики когнітивних розладів у хворих працездатного віку із органічними та симптоматичними психічними захворюваннями і динаміку когнітивних та неспсихотичних психічних розладів.

На основі одержаних результатів розроблені діагностичні критерії когнітивних розладів у хворих із органічними та симптоматичними психічними захворюваннями внаслідок церебро-васкулярних, серцево-судинних та ендокринних захворювань, систематизовані чинники ризику для ранньої діагностики та профілактики когнітивних та емоційних розладів у хворих із психічними порушеннями при соматичних захворюваннях.

**Система психотерапії та психологічного супроводу хворих з когнітивними розладами (КР) при соматичних захворюваннях (СЗ).** У комплексі з іншими заходами медичної допомоги психологічна корекція повинна спрямовуватись на розвиток ключових властивостей психіки та особистісних якостей пацієнтів, що забезпечить відновлення або профілактику порушень психологічного здоров'я, підвищення рівня психофізичної готовності до видужання, їхню соціальну адаптацію та інтеграцію в систему сучасних суспільних відносин. Основні етапи та зміст системи психотерапії та психологічного супроводу хворих з КР при СЗ відображено на рис. 2.

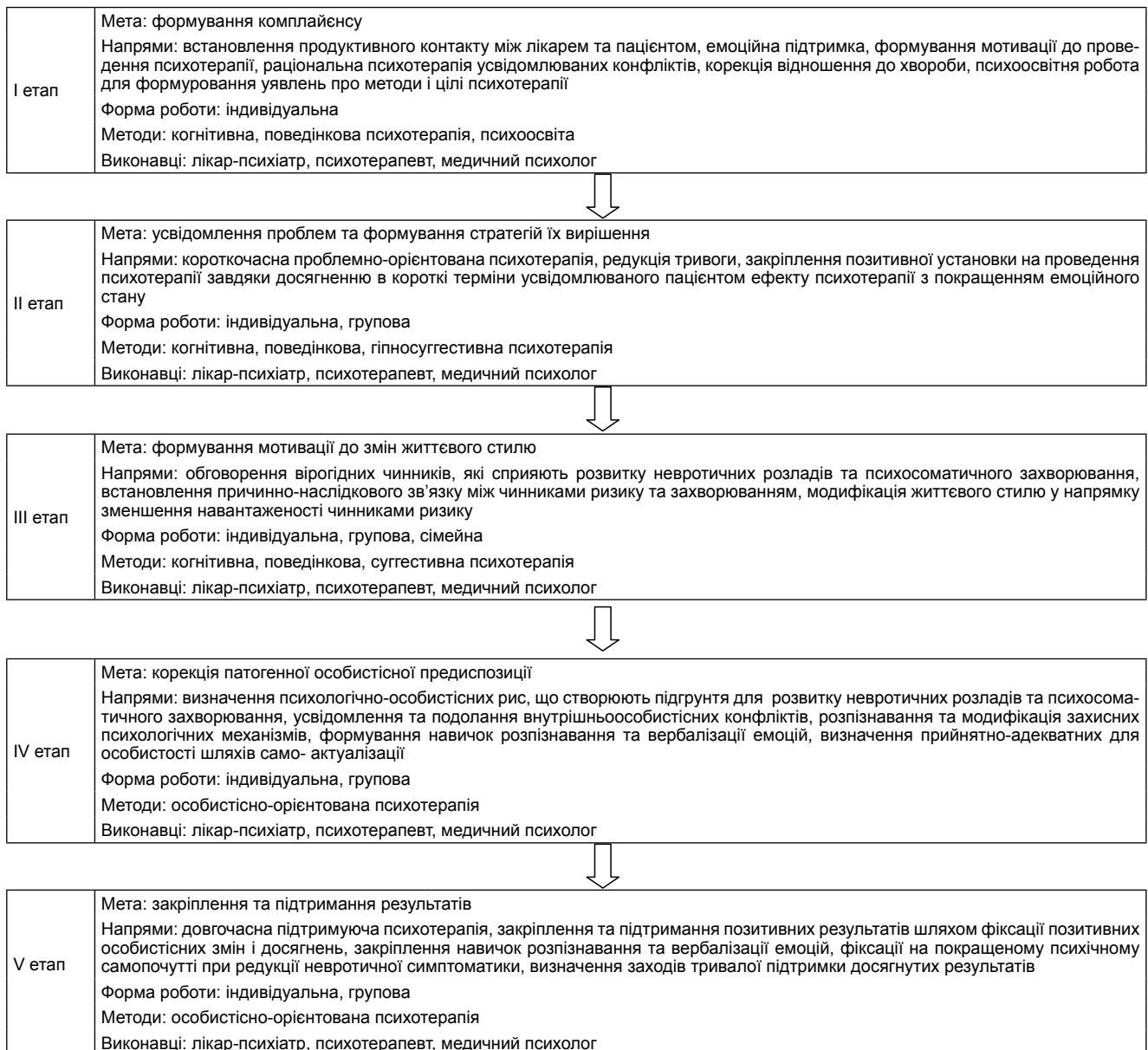


Рис. 2. Етапи та зміст системи психотерапії та психологічного супроводу хворих з КР при СЗ

**ВИСНОВКИ**

Основною умовою успішного лікування КР при СЗ є застосування всіх заходів щодо чіткого дотримання терапевтичного режиму, продовження психоосвітньої роботи з родиною та пацієнтом, спрямованої на прийняття розладу, позитивне відношення до терапії, тренінгу когнітивних функцій, тренінгу навичок самостійного життя.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Бачинська Н. Ю. Синдром помірних когнітивних порушень, віковий аспект / Н. Ю. Бачинська, В. О. Холін // Журнал практичного лікаря. — 2007. — № 3. — С. 46—51.
2. Дамулин И. В. Дисциркуляторная энцефалопатия: Метод. рекомендации / И. В. Дамулин, В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. — М. : РКИ «Северо пресс», 2003. — 32 с.
3. Захаров В. В. Всероссийская программа изучения эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте (ПРОМЕТНИ) / В. В. Захаров // Неврол. Журнал. — 2006. — № 2. — С. 27-32.
4. Захаров В. В. Синдром умеренно когнитивных расстройств в пожилом и старческом возрасте / В. В. Захаров, П. Н. Яхно // Рус. мед. Журн. — 2004. — № 10. — С. 573-576.
5. Марута Н. А. Расстройства сна при невралгии (диагностика и терапия) / Н. А. Марута, Е. Е. Семикина // Украинский вестник психоневрологии. — 2007. — Т 15, вып. 2 (51). — С. 15-18.
6. Михайлов Б. В. Роль и место психотерапии в формировании качества жизни больных с невротическими и психотическими расстройствами / Б. В. Михайлов, В. В. Чугунов, И. Н. Сарвир // Журнал психиатрии и медицинской психологии. — 2004. — № 4 (14). — С. 35-38.

7. Мищенко Т. С. Достижения в области сосудистых заболеваний головного мозга за последние 2 года / Т. С. Мищенко // Журн. Здоров'я України. — 2010. — № 5. — С. 12-13.
8. Поливода С. Н. Гипертоническая болезнь, энцефалопатия, инсульт, сосудистая деменция / С. Н. Поливода, Ю. М. Колесник, А. А. Черепок // Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни: Практическое руководство. — К. : Четверта хвиля, 2005. — С. 597-710.
9. Яхно Н. Н. Легкие и умеренные когнитивные нарушения в пожилом возрасте / Н. Н. Яхно, В. В. Захаров // Терапевт. архив. — 2006. — № 1. — С. 80-83.
10. Vascular subcortical hyperintensities predict conversion to vascular and mixed dementia in MCI patients / S. Bombois, S. Debette, A. Bruandet [et al.] // Stroke. — 2008. — 39, № 7. — P. 2046-2051.
11. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging / A. Di-Carlo, M. Baldereschi, L. Amaducci [et al.] // J. Am. Ger. Soc. — 2000. — Vol. 48. — P. 775—782.
12. Midlife blood pressure and dementia: The Honolulu-Asia aging study / L. J. Launer, G. W. Ross, H. Petrovitch [et al.] // Neurobiol. Aging. — 2000. — 21. — P. 49-55.
13. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome / R. C. Petersen, G. E. Smith, S. C. Waring [et al.] // Arch. Neurol. — 1999. — 56. — P. 303-308.
14. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia / C. Wentzel, K. Rockwood, C. MacNight [et al.] // Neurology. — 2001. — 57. — P. 714-716.

Коростий В. И.

**СИСТЕМА ПСИХОТЕРАПИИ И ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КОГНИТИВНЫМИ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

**Резюме.** *Статья посвящена изучению распространенности, факторов риска развития, клинической структуры эмоциональных и когнитивных расстройств среди больных с соматическими заболеваниями — цереброваскулярными и сердечно-сосудистыми (ишемический инсульт головного мозга и инфаркт миокарда) и эндокринными заболеваниями (сахарный диабет второго типа, первичный гипотиреоз). Создана система психотерапии и психологического сопровождения больных с когнитивными и эмоциональными расстройствами при соматических заболеваниях.*

**Ключевые слова:** *система психотерапии, медико-психологическое сопровождение, когнитивные расстройства, соматические заболевания.*

KOROSTIY V. I.

**SYSTEM OF PSYCHOTHERAPY AND PSYCHOLOGICAL SUPPORTING FOR PATIENTS WITH COGNITIVE AND EMOTIONAL DISORDERS IN SOMATIC DISEASES**

**Summary.** *Article devoted to results of study of prevalence, risk factors, clinical features of emotional and cognitive disorders among patients with somatic diseases - cerebral and cardiovascular (ischemic cerebral stroke and myocardial infarction) and endocrine diseases (second type diabetes, primary hypothyroidism). A system of psychotherapy and psychological supporting for patients with cognitive and emotional disorders in somatic diseases.*

**Key words:** *system of psychotherapy, medical and psychological support, cognitive disorders, physical illness.*

ПІШАК В. П., РИЗНИЧУК М. О.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

## АНАЛІЗ ЧИННИКІВ РИЗИКУ МНОЖИННИХ ВАД РОЗВИТКУ НА ПРИКЛАДІ ПІВНІЧНОЇ БУКОВИНИ

**Резюме.** Вивчено чинники ризику розвитку множинних аномалій у вагітних Північної Буковини. За поширеністю ці аномалії займають четверте місце (2,6 ‰). Найчастіше множинні уроджені вади розвитку (МУВР) виявлялися пренатальним скринінгом у вагітних із передгірських районів (OR = 8,2; 95 % CI 1,7-38,4;  $p < 0,05$ ). Ризик розвитку МУВР підвищувався за наявності у вагітної багатоводдя (OR - 1,6; 95 % CI 0,8-3,5), фетоплацентарної недостатності (OR - 1,4; 95 % CI 0,8-2,5), загрози викидня (OR - 1,3; 95 % CI 0,7-1,3), та після 35 років (OR - 1,9; 95 % CI 1,0-3,6;  $p < 0,05$ ). Чоловіча стать плода достовірно підвищувала ризик розвитку МУВР (OR - 1,8; 95 % CI 1,0-3,3;  $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** множинні уроджені вади, плоди, чинники ризику.

### ВСТУП

Уроджені вади розвитку, моногенні та хромосомні захворювання є надзвичайно важливою державною та медичною проблемою. Рішення даної проблеми неможливе без застосування високих медичних технологій, а також потребує обережних, делікатних і в той же час активних дій на морально-етичні принципи жінки та її сім'ї щодо даної вагітності та появи на світ хворої дитини [6, 8].

Значне місце в структурі причин дитячої смертності та інвалідності займає уроджена та спадкова патологія. Одним з важливих завдань сучасної медицини є вивчення епідеміології уроджених вад розвитку (УВР), поширеність яких серед новонароджених дітей коливається в середньому від 1 до 5 % [2, 4]. У структурі причин маючої смертності уроджені аномалії розвитку складають до 37 %.

Одним із найважливіших напрямків сучасної пренатальної медицини є рання діагностика патології плода для попередження народження дитини з уродженими (спадковими та набутими) хворобами [7]. Це дозволяє виявити множинні аномалії ще у першому триметрі вагітності [3, 9]. Однак, у таких випадках перед жінкою і її сім'єю нерідко стоїть складний вибір — перервати вагітність або прийняти на себе відповідальність за народження хворої дитини.

Більшість множинних вад за етіологічним чинником є мультифакторними, тобто виникають внаслідок одночасного впливу зовнішнього середовища і генетичної схильності. Виділення етіологічних чинників вад розвитку як складної гетерогенної групи спадкових та уроджених захворювань і синдромів є складною задачею [5].

У зв'язку з цим питання первинної профілактики уроджених вад набувають першорядного значення [1].

**Метою роботи** було вивчення основних чинників ризику формування множинних вад розвитку у дітей Північної Буковини.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження частоти уроджених вад проводилося в Чернівецькій області на базі медико-генетичного центру.

Використано ретроспективний метод дослідження шляхом вивчення реєстраційних генетичних карт (ф. № 149/о) за 2004-2008 рр. Група формувалася на популяційній основі, оскільки обліку підлягали лише ті діти та плоди, матері яких постійно проживали в Чернівецькій області. Також використовувалися щорічні статистичні збірники (2004-2008 рр.). За досліджуваний період у області пренатально виявлено 54 вагітних, плоди яких мали множинні уроджені вади розвитку.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За адміністративно-територіальним поділом Чернівецька область (Північна Буковина) ділиться на 11 районів. До рівнинної (лісостепової) зони області відносяться Заставнівський, Кіцманський, Новоселицький, Кельменецький, Сокирянський та Хотинський райони, до передгірської належать Герцаївський, Глибоцький та Сторожинецький райони; до гірської — Путильський та Вишнівецький райони.

Множинні вади розвитку складають 13,4 % від усіх пренатально діагностованих аномалій у Чернівецькій області. За поширеністю множинні аномалії займають четверте місце (2,6 ‰) після УВР та деформацій кістково-м'язової системи (17,2 ‰); УВР системи кровообігу (4,6 ‰); та статевих органів (3,8 ‰) [10].

За період спостереження між вадами центральної нервової системи та аномаліями нірок відмічався зворотній слабкий кореляційний зв'язок ( $\rho = -0,46$ ,  $p < 0,05$ ). Також зворотний слабкий кореляційний зв'язок спостерігався між вадами центральної нервової системи та легень ( $\rho = -0,30$ ,  $p < 0,05$ ), у поєднанні вад шлунково-кишкового тракту та кістково-



м'язової системи ( $\rho = -0,40$ ,  $p < 0,05$ ) та її аномаліях з іншими вадами ( $\rho = -0,31$ ,  $p < 0,05$ ).

Найчастіше множинні уроджені вади (МУВР) виявлялися пренатальним скринінгом у вагітних із передгірських районів (OR=8,2; 95 % CI 1,7-38,4;  $p < 0,05$ ). Стать майбутньої дитини як чинник ризику розвитку МУВР наведена у табл.

Таблиця

**Аналіз статі плода як чинник ризику виникнення множинних аномалій**

Райони	OR	95 % CI
у плодів чоловічої статі		
м. Чернівці	1,1	0,3-3,2
Путильський	8,3	0,3-215,7
Новоселицький	1,7	0,1-21,2
Хотинський	2,7	0,2-36,8
Заставнівський	4,1	0,4-38,0
Вижницький	1,1	0,2-6,6
Герцаївський	5,0	0,2-130,0
Глибоцький	5,8	0,6-57,1
Кіцманський	2,7	0,1-74,3
Сторожинецький	8,2	0,9-74,0
у плодів жіночої статі		
Сокирянський	3,5	0,2-51,9
Кельменецький	7,8	0,4-284,3

Із даної таблиці видно, що майже у всіх районах області, крім Сокирянського та Кельменецького та м.Чернівці чинником ризику розвитку МУВР була чоловіча стать, а у Кельменецькому та Сокирянському районах — жіноча стать плода.

Ризик розвитку МУВР підвищувався за наявності у вагітної багатоводдя (OR - 1,6; 95 % CI 0,8-3,5), фетоплацентарної недостатності (OR - 1,4; 95 % CI 0,8-2,5), загрози викидня (OR - 1,3; 95 % CI 0,7-1,3). Також важливу роль відігравав вік вагітної. Так, підвищення ризику відмічалось у жінок до 20-ти років (OR - 1,4; 95 % CI 0,8-2,7), та після 35-ти років (OR - 1,9; 95 % CI 1,0-3,6;  $p < 0,05$ ). Чоловіча стать плоду достовірно підвищувала ризик розвитку МУВР (OR - 1,8; 95 % CI 1,0-3,3;  $p < 0,05$ ).

**ВИСНОВКИ**

1. Між вадами центральної нервової системи та аномаліями нирок відмічався зворотний слабкий кореляційний зв'язок ( $\rho = -0,46$ ,  $p < 0,05$ ). Також зворотній слабкий кореляційний зв'язок спостерігався між вадами центральної нервової системи та легень ( $\rho = -0,30$ ,  $p < 0,05$ ), поєднаних вад шлунково-кишкового тракту та кістково-м'язової системи ( $\rho = -0,40$ ,  $p < 0,05$ ) та її аномаліях з іншими вадами ( $\rho = -0,31$ ,  $p < 0,05$ ).

2. Найчастіше множинні уроджені вади траплялися у вагітних із передгірських районів.

3. Ризик розвитку множинних уроджених вад зростає за наявності у вагітної багатоводдя, фетоплацентарної недостатності, загрози викидня та у вагітних після 35 років.

4. Чоловіча стать плода достовірно підвищувала ризик розвитку МУВР.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1 Алдашева Н. М. Оценка факторов риска врожденных пороков развития / Н. М. Алдашева, А. В. Лобзова, С. Дж. Боконбаева // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 1. — С. 43-46.

2. Внедрение региональной модели профилактики врожденной патологии у детей в Татарстане / В. Ю. Альбицкий, Л. Н. Шайхутдинова, Л. А. Никольская, М. Ю. Абросимова // Рос. педиатрический журнал. — 2003. — № 1. — С. 59-61.

3. Демикова Н. С. Мониторинг врожденных пороков развития и его значение в изучении их эпидемиологии / Н. С. Демикова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2003. — № 4. — С. 13-17.

4. Исаков Ю. Ф. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и новая концепция оказания помощи новорожденным / Ю. Ф. Исаков, В. И. Кулаков, Ю. И. Кучеров // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 15-17.

5. Лазюк Г. И. Тератология человека: Руководство для врачей: 2-е изд. / Г. И. Лазюк — М. : Медицина, 1991. — 479 с.

6. Мониторинг врожденных пороков развития среди новорожденных Белгорода и оценка роли наследственных факторов в их формировании / В. И. Евдокимов, Н. М. Судакова, И. Н. Верзилина [и др.] // Вестник ТГУ. — 2009. — Т. 14, № 3. — С. 540-541.

7. Полиморфизм С677Т гена МТНFR как фактор риска врожденной патологии у потомства / Е. Е. Панкова, Л. В. Зинченко, С. А. Матулевич, В. И. Голубцов // Кубанский научный мед. вест. — 2009. — Т. 111, № 6. — С. 144-147.

8. Пренатальная диагностика у беременных юного возраста в Приморском крае / А. Ю. Смирнова, Ф. Ф. Антоненко, М. Б. Хамошина, О. А. Дударь // Бюллетень СНЦ СО РАМН. — 2006. — Т. 47, № 1. — С. 94-96.

9. Ризничук М. О. Поширеність уроджених вад розвитку в дітей Чернівецької області / М. О. Ризничук, В. П. Пішак // Клінічна та експериментальна патологія. — 2011. — Т. 10, № 1 (35). — С. 140-143.

10. Ризничук М. О. Частота і структура уроджених вад розвитку в дітей Чернівецької області та чинники ризику їх формування: автореф. дис. канд. мед. наук / М. О. Ризничук. — Чернівці, 2012. — 24 с.

Пишак В. П., Ризничук М. О.

### АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА МНОЖЕСТВЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ НА ПРИМЕРЕ СЕВЕРНОЙ БУКОВИНЫ

**Резюме.** Изучены факторы риска развития множественных аномалий у беременных Северной Буковины. По распространенности множественные аномалии занимают четвертое место (2,6 ‰). Чаще множественные врожденные пороки развития (МУВР) выявлялись пренатальным скринингом у беременных предгорных районов (OR = 8,2; 95 % CI 1,7-38,4 p <0,05). Риск развития множественных пороков повышался при наличии у беременной многоводия (OR - 1,6; 95 % CI 0,8-3,5), фетоплацентарной недостаточности (OR - 1,4; 95 % CI 0,8-2,5), угрозы выкидыша (OR - 1,3; 95 % CI 0,7-1,3), и после 35 лет (OR - 1,9; 95 % CI 1,0-3,6 p <0,05). Мужской пол плода достоверно повышал риск развития множественных аномалий (OR - 1,8; 95 % CI 1,0-3,3 p <0,05).

**Ключевые слова:** множественные врожденные пороки, плоды, факторы риска.

PISHAK V. P., RYZNYCHUK M. O.

### AN ANALYSIS OF RISK FACTORS OF MULTIPLE DEVELOPMENTAL DEFECTS AFTER THE EXAMPLE OF NORTH BUKOVYNA

**Summary.** The risk factors of the development of multiple anomalies in gravidas of North Bukovyna have been studied. These anomalies rank fourth as for as prevalence is concerned (2,6 ‰). Multiple congenital developmental defects (MCDDs) are most often identified by means of prenatal screening in gravidas from the foothill districts (OR = 8,2; 95 % CI 1,7-38,4 p <0,05). The risk of the development of MCDDs increased in the presence of hydramnion in a pregnant woman (OR - 1,6; 95 % CI 0,8-3,5), fetoplacental insufficiency (OR - 1,4; 95 % CI 0,8-2,5), threatened abortion (OR - 1,3; 95 % CI 0,7-1,3), and after the age of 35 years (OR - 1,9; 95 % CI 1,0-3,6 p <0,05). The male gender of the fetus significantly increased the risk of the development of MCDDs (OR - 1,8; 95 % CI 1,0-3,3 p <0,05).

**Key words:** multiple congenital defects, fetuses, risk factors.

СЕБОВ Д. М.<sup>1</sup>, ЯКИМЕНКО О. О.<sup>1</sup>, ГАЛАЄВ О. В.<sup>2</sup>Одеський Національний медичний університет<sup>1</sup>, Одеса, УкраїнаСелекційно-генетичний інститут<sup>2</sup>, Одеса, Україна

## ВИВЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ПРОМОТОРА ГЕНУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ NO-СИНТЕТАЗИ У ХВОРИХ НА РІЗНІ ФОРМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

**Резюме.** Проведено eNOS T-786C генотипування 315 пацієнтів, хворих на ІХС, у 83 за даними коронарної ангіографії був виявлений початковий атеросклероз коронарних артерій, у 217 - виявлено інтактні коронарні артерії (коронарний синдром X - КСХ), яких розділили на дві підгрупи залежно від наявності (148 пацієнтів) або відсутності (69 пацієнтів) вираженої звитості коронарних артерій (ВЗКА). За результатами визначено достовірно більшу кількість патологічних гомозигот як у групі пацієнтів з початковим атеросклерозом, так і з КСХ ( $p < 0,01$  відповідно), причому у останніх зустрічалася більше гетерозигот і менше нормальних гомозигот ( $p < 0,01$  відповідно), що дозволяє вважати ендотеліальну дисфункцію провідним механізмом розвитку ІХС. Розходження кількості нормальних, патологічних гомозигот та гетерозигот порівняно у підгрупах КСХ без ВЗКА ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$  і  $p < 0,01$  відповідно) доводить про гетерогенність виділених підгруп КСХ за eNOS T-786C генотипуванням і, можливо, про різні патогенетичні механізми розвитку ІХС (у пацієнтів, хворих на ІХС з КСХ без ВЗКА домінувала ендотеліальна дисфункція, а наявність ВЗКА обумовлює самостійне гемодинамічно значуще локальне обмеження коронарного резерву).

**Ключові слова:** промотор гену ендотеліальної NO-синтетази, коронарний синдром X, виражена звитість коронарних артерій.

### ВСТУП

Функція ендотелію полягає у підтримці балансу між зміною діаметру судини, анти- та протромбогенністю, зменшенням чи стимуляцією клітинної проліферації та здійснюється шляхом висвободження ендотеліальних факторів релаксації (ЕЗФР), зокрема оксид азоту, простагліцині (PGI<sub>2</sub>) та ендотеліальний гіперполяризуючий фактор (ендотелін-1), з яких основне значення в реалізації функцій ендотелію має оксид азоту (NO), який синтезується за участю ендотеліальної NO-синтетази [1]. Оксид азоту сприяє розширенню судин, окисненню ЛПНЩ, синтезу пероксиду та гальмує проліферацію клітин судинної гладкої мускулатури, адгезію моноцитів та агрегацію тромбоцитів. Зниження активності ендотеліальної NO-синтетази приводить до недостатності оксида азоту, що обумовлює дисфункцію ендотелію. Згідно класичної теорії «відповідь на ураження», ендотеліальній дисфункції відводиться основна роль у ініціації атерогенезу, а також розвитку атеротромбозу [2].

NO-синтетаза є різновидністю оксидоредуктаз. В літературі описані три ізоформи NO-синтетази: нейрональна (nNOS, або NOS<sub>1</sub>), макрофагальна, або індукційна (iNOS, або NOS<sub>2</sub>), та ендотеліальна ізоформа (eNOS, або NOS<sub>3</sub>); ці ферменти мають різний склад за амінокислотами та кодується різними генами, які знаходяться в різних хромосомах [8].

Ген, який кодує eNOS, знаходиться у хромосомі 7q-35-36 та складається із 26 екзонів [9]. Промотор гена eNOS містить декілька доменів, тобто може регулюватися кількома факторами транскрипції, тобто було припущено щодо поліморфізму гену, який кодує eNOS, що обумовлює різну схильність до розвитку атеросклерозу. Так, в літературі описано поліморфізм гена eNOS в 11 місцях, 8 з яких вивчалися як можливі фактори ризику серцево-судинних захворювань, а найвивченим є поліморфізм T-786C промотору гену eNOS [4].

В сучасній літературі доведено, що у хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) приблизно в 3 рази частіше, ніж у популяції, виявляли гомозиготи з патологічним генотипом CC промотору гену eNOS, що вказує на роль поліморфізму T-786C в патогенезі ГКС, особливо у чоловіків з передчасним розвитком атеросклерозу [4].

Загальна поширеність патологічного генотипу CC промотору гену ендотеліальної NO-синтетази в українській популяції достовірно вище, ніж в японській популяції та менший, ніж у західно-європейської, білої північно-американської та австралійської [3]. Також є дані щодо поліморфізму гену eNOS серед популяції України: патологічний генотип CC промотору гену eNOS зустрічається у 6,0 % випадків [3]. В експерименті доведено, що наявність алелі C в положенні 786 промотору гену eNOS приводила до зниження його активності на  $(52 \pm 11) \%$ , а недостатність

функції eNOS є причиною зниження синтезу оксиду азоту та дисфункції ендотелію [3]. Доречі, поліморфізм T-786C промотору пов'язаний із підвищенням ризиком рестенозів після стентування коронарних артерій [4].

Отримані дані Colombo M.G., 1988 також вказують, що сам факт наявності патологічної алелі C є фактором ризику ІХС (OR=1,7 (1,1-2,8), p=0,02 порівняно з генотипом TT), а серед хворих на ІХС носії патологічної алелі мали більш виражене атеросклеротичне ураження за даними коронарної ангіографії (КАГ) [5]. В дослідженні G.Ghilardi, 2002 у хворих, яких прооперовано у зв'язку зі стенозом внутрішньої сонної артерії, генотип CC виявляли частіше, ніж у групі контролю (відповідно 26 % і 13 %, p=0,018) [7].

Але, до теперішнього часу не визначався поліморфізм T-786C промотору гену eNOS у хворих на ішемічну хворобу серця з коронарним синдромом X (КСХ), зокрема у разі вираженої звитості коронарних артерій (ВЗКА), у розвитку якого найбільшу значущість приділяють саме ендотеліальній дисфункції. Також до цих пір не проводився порівняльний аналіз поліморфізму eNOS між групою інтактних вінцевих артерій та пацієнтами, у яких були ідентичні клінічні прояви, але за даними КАГ було виявлено початковий атеросклероз.

**Мета дослідження.** Вивчити розповсюдженість поліморфізму T-786C промотору гену ендотеліальної NO-синтетази у хворих на ІХС атеросклеротичного генезу (стабільна стенокардія, обумовлена початковим коронарним атеросклерозом) та неатеросклеротичну ІХС (КСХ – з ведучим патологічним механізмом ендотеліальної дисфункції та інтактними коронарними артеріями чи пацієнтами з ВЗКА) у порівнянні з відомими даними популяції України.

**Завдання:**

1. Вивчити поліморфізм гену T-786C промотору eNOS у хворих на ІХС та КСХ, провести порівняльний аналіз із відповідним поліморфізмом у загальній популяції України та з хворими на ІХС з початковим атеросклерозом коронарних судин.

2. Провести внутрішньогруповий аналіз у пацієнтів на ІХС з КСХ в залежності від відсутності або присутності ВЗКА.

3. Проаналізувати наявність генетичної детермінованості за дисфункцією ендотелію при тому чи іншому варіанту ІХС, в особливості порівняно з ознаками атеросклеротичних змін в коронарних артеріях і наявності чи відсутності їх вираженої звитості.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Було обстежено 315 хворих на ІХС, які знаходились на обстеженні у лікувально-діагностичному центрі ТОВ «Свята Катерина – Одеса» та міській клінічній лікарні №9 імені проф. О.І. Мінакова за період з 2008 до 2011р.р. Першу групу склали 98 пацієнтів на ІХС зі стабільною стенокардією, у яких за даними

КАГ був виявлений початковий атеросклероз коронарних артерій – одне або більше уражень атеросклеротичного походження зі стенозуванням до 50%. В другу групу увійшли 217 пацієнтів, у яких виявлено об'єктивні ознаки ішемії міокарду (за даними стрес-тесту на велоергометрі) та відсутні атеросклеротичні ураження коронарних артерій за даними коронарної ангіографії – КСХ. В залежності від ступеня звитості коронарних артерій всіх хворих другої групи було розподілено на підгрупи: 2а – 148 хворих з ВЗКА (два або більше послідовних 180-градусних завитка у великій епікардіальній артерії [6]) та 69 хворих – без її наявності (підгрупа 2б).

eNOS T-786C генотипування проводили наступним методом. Щодо детекції одонуклеотидного поліморфізму (single nucleotide polymorphism, SNP) T-786C в гені eNOS застосовували пару праймерів: 5'-CAG ATG ACA CAG AAC TAC AA-3' (прямий) та 5'-GAG TCT GAC ATT AGG GTA TCC-3' (зворотній) [9]. SNP T-786C у послідовності GGCGCC виявляється за допомогою рестриктази *NaeI*. Порівняльний аналіз значущості відмін у групах проводився за критерієм Фішера. Достовірною різницею вважався критерій p<0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За контрольні дані було взято аналіз генотипу промотора гену eNOS у популяції України, які були отримані А.М. Пархоменко, 2005 [3]. Результати eNOS T-786C генотипування представлені у табл. 1. Таким чином, в українській популяції патологічні гомозиготи спостерігаються досить часто – (6,02±2,61) %. Але, за даними нашого дослідження, кількість патологічних гомозигот за генотипом CC промотору гену eNOS у пацієнтів на ІХС зустрічалися достовірно частіше, причому як у групі з початковим атеросклерозом (за критерієм Фішера, p<0,05), так і у групі КСХ (p<0,01). Також достовірно рідше зустрічалися нормальні гомозиготи, але тільки у групі КСХ – (31,34±3,15) %, що свідчить також про наявність зв'язку генетичної детермінованості ендотеліальної дисфункції як з процесами формування атеросклеротичного процесу у коронарних артеріях, так і розвитку ішемічних проявів при коронарному синдромі X (табл. 1).

В наших попередніх дослідженнях було доведено самостійну гемодинамічну значущість вираженої звитості коронарних артерій у обмеженні локального коронарного резерву у більшості пацієнтів з ІХС та КСХ, у яких вона була присутня. Тому було дуже важливим відокремити цю підгрупу пацієнтів та провести аналіз щодо наявності патологічних генів у пацієнтів з КСХ саме у них. Так, у підгрупі пацієнтів без ВЗКА, на відміну від підгрупи пацієнтів з нею, достовірно частіше зустрічалися патологічні гомозиготи – (24,64±5,19) % порівняно з (14,86±2,92) %, p<0,01,

Таблиця 1

Порівняльний аналіз розподілу частоти генотипу гену T-786C промотору ендотеліальної NO-синтетази у різних групах пацієнтів

Генотип	Здорова популяція [5], N=83		Критерій Фішера (к-1)		Група 1, N=98		Критерій Фішера (к-2)		Група 2, N=217		Критерій Фішера (1-2)	
	N	%	$\Phi_{\text{емп}}$	p	N	%	$\Phi_{\text{емп}}$	p	n	%	$\Phi_{\text{емп}}$	p
CC	5	6,02±2,61	2,252	<0,05	16	16,33±3,73	2,684	<0,01	39	17,97±2,61	0,359	>0,05
TC	38	45,78±5,47	1,520	>0,05	34	34,69±4,81	0,761	>0,05	110	50,69±3,39	2,670	<0,01
TT	40	48,19±5,48	0,106	>0,05	48	48,98±5,05	2,684	<0,01	68	31,34±3,15	2,975	<0,01

Таблиця 2

Внутрішньогруповий порівняльний аналіз розподілу частоти генотипу гену T-786C промотору ендотеліальної NO-синтетази у пацієнтів з КСХ в залежності від наявності синдрому ВЗКА

Генотип	Здорова популяція [5], n=83		Критерій Фішера (к-2а)		Підгрупа 2а, n=148		Критерій Фішера (к-2б)		Підгрупа 2б, n=217		Критерій Фішера (2а-2б)	
	N	%	$\Phi_{\text{емп}}$	p	N	%	$\Phi_{\text{емп}}$	P	N	%	$\Phi_{\text{емп}}$	P
CC	5	6,02±2,61	2,156	<0,05	22	14,86±2,92	3,332	<0,01	17	24,64±5,19	1,696	<0,05
TC	38	45,78±5,47	0,075	=0,4	67	45,27±4,09	2,016	<0,05	43	62,32±5,83	2,358	<0,01
TT	40	48,19±5,48	1,225	>0,05	59	39,86±4,02	4,884	<0,001	9	13,04±4,05	4,306	<0,01

гетерозиготи — (62,32±5,83) % і (45,27±4,09) % відповідно (p<0,01), причому цей результат в підгрупі з ВЗКА був практично ідентичним з даними здорової популяції України (p=0,4). Також спостерігалось значуще зниження кількості нормальних гомозигот (p<0,001), але знову тільки в підгрупі КСХ без ВЗКА.

**ВИСНОВКИ**

1. У групі пацієнтів, хворих на ІХС з КСХ, порівняно з українською популяцією, поширеність патологічного генотипу CC промотора гену ендотеліальної NO-синтетази була достовірно частішою (p<0,01), що дозволяє зробити висновок щодо наявності генетичної детермінованості КСХ за ознакою ендотеліальної дисфункції як ведучого фактору розвитку ІХС при інтактних коронарних артеріях за даними КАГ.

2. У групі пацієнтів, хворих на ІХС з КСХ, порівняно з групою початкового атеросклерозу, гетерозиготи TC зустрічались достовірно частіше (p<0,01), при цьому кількість нормальних гомозигот TT була значущо меншою (p<0,01), що дозволяє зробити висновок про генетичну гетерогенність цих двох груп та, можливо, про наявність різних патогенетичних механізмів щодо розвитку ІХС у цих пацієнтів.

3. За даними внутрішньогрупового аналізу пацієнтів, хворих на ІХС та КСХ, саме без вираженої звитості коронарних артерій (ВЗКА), патологічні гомозиготи та гетерозиготи промотору гену ендотеліальної NO-синтетази зустрічались достовірно частіше (p<0,01), ніж у пацієнтів з присутньою ВЗКА; це дозволяє зробити висновок, що ендотеліальна дисфункція у даній підгрупі пацієнтів є ведучим патогенетичним механізмом розвитку ІХС. Водночас, порівняно значно менші відмінності поширеності генотипу промотора ендотеліальної NO-синтетази у

пацієнтів на ІХС, КСХ і ВЗКА від основної популяції доводять, що ці підгрупи пацієнтів з КСХ дуже гетерогенні за даною ознакою; зроблено припущення, що існують інші причини виникнення ІХС (у пацієнтів, хворих на ІХС з КСХ без ВЗКА домінувала ендотеліальна дисфункція, а наявність ВЗКА обумовлює самостійне гемодинамічно значуще локальне обмеження коронарного резерву).

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Патофізіологічні аспекти генетичного поліморфізму ендотеліальної NO-синтетази / В. Є. Досенко, В. Ю. Загорій, О. О. Мойбенко, О. М. Пархоменко // Фізіол. журн. — 2002. — Т. 48, № 6. — С. 86-102.
2. Роль ендотелію та біологічно-активних речовин ендотеліального походження в регуляції кровообігу та діяльності серця / О. О. Мойбенко, В. Ф. Сагач, Л. М. Шаповал [та ін.] // Фізіол. журн. — 1997. — Т. 43, № 1-2. — С. 3-18.
3. Распространенность, патогенетическое и прогностическое значение полиморфизма промотора гена эндотелиальной NO-синтетази у больных с острым коронарным синдромом / А. Н. Пархоменко, Я. М. Лутай, В. Е. Досенко [и соавт.] // Український кардіологічний журнал. — 2005. — № 5. — С. 44-49.
4. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic disease. Meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects / J. P. Casas, L. E. Bautista, S. E. Humphries, A. D. Hingorani // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 1359-1365.
5. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of coronary artery disease / M. G. Colombo, U. Paradossi, M. G. Andreassi [et al.] // Clin. Chem. — 2003. — Vol. 49. — P. 389-395
6. Dobrin P. B., Mechanisms of arterial and aneurysmal tortuosity / P. B. Dobrin, T. H. Schwarcz, W. H. Baker // Surgery. — 1988. — Vol. 104, № 3. — P. 568-571.

7. Independent risk factor for moderate to severe internal carotid artery stenosis: T786C mutation of endothelial nitric oxide synthase gene / G. Ghilardi, M. L. Biondi, M. DeMonti [et al.] // Clin. Chem. — 2002. — Vol. 48, № 7. — P. 989-993.

8. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene /

P. A. Marsden, H. H. Heng, S. W. Scherer [et al.] // J. Biol. Chem. — 1993. — Vol. 268. — P. 17478-17488.

9. T-786C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population / Y. Han, W. Xu, W. Zhang, N. Liu, Y. Ji // Pharmacology. — 2010. — Vol. 85. — P. 211-216.

СЕБОВ Д. М., ЯКИМЕНКО Е. А., ГАЛАЕВ А. В.

### ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ПРОМОТОРА ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТЕТАЗЫ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

**Резюме.** Проведено eNOS T-786C генотипирование 315 пациентов с ИБС, у 83 по данным коронарной ангиографии был выявлен начальный атеросклероз коронарных артерий, у 217 пациентов были выявлены интактные коронарные артерии - коронарный синдром X (КСХ). Группу пациентов с КСХ разделили на две подгруппы в зависимости от наличия (148 пациентов) или отсутствия (69 пациентов) выраженной извитости коронарных артерий (ВИКА). По результатам генотипирования определено достоверно значимое увеличение количества патологических гомозигот как в группе пациентов с начальным атеросклерозом, так и с КСХ ( $p < 0,01$  соответственно), причем у последних встречалось также достоверно больше гетерозигот и меньше нормальных гомозигот ( $p < 0,01$  соответственно), что позволяет считать эндотелиальную дисфункцию ведущим механизмом развития ИБС в данной группе больных. Достоверное различие количества патологических гомозигот, гетерозигот и нормальных гомозигот в сравнении подгруппы КСХ без ВИКА ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,01$  соответственно) доказывает значительную гетерогенность подгрупп КСХ по eNOS T-786C генотипированию и, возможно, участие различных патогенетических механизмов развития ИБС (у пациентов с ИБС и КСХ без ВИКА доминировала эндотелиальная дисфункция, а наличие ВИКА обуславливает самостоятельное гемодинамически значимое локальное ограничение коронарного резерва).

**Ключевые слова:** промотор гена эндотелиальной NO-синтеазы, коронарный синдром X, выраженная извитость коронарных артерий.

СЕБОВ Д. М., ЯКИМЕНКО О. А., ГАЛАЕВ О. В.

### STUDYING OF POLYMORPHISM OF THE ENDOTHELIC NO-SYNTHASE GENE PROMOTER IN PATIENTS WITH VARIOUS TYPES OF CORONARY ARTERY DISEASE

**Summary.** The eNOS T-786C genotype was studied in 315 patients with CAD, 83 patients with non-significant atherosclerotic lesions of coronary arteries by angiographic data and 217 patients with intact coronary arteries (coronary syndrome X, CSX). Patients with CSX were divided into two groups according to presence of severe coronary tortuosity (SCT), 148/69 patients accordingly. The results of genotyping determined the significant increase of abnormal homozygous in patients with initial atherosclerosis and with CSX ( $p < 0,01$ , respectively), wherein the more significantly quantity of heterozygous and normal homozygous occurs in last ( $p < 0,01$ , respectively), which consider the endothelial dysfunction as a leading mechanism of CAD in this group of patients. The significant difference of abnormal homozygous, heterozygous and normal homozygous in sub-groups of patients with CAD and CSX without SCT ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  and  $p < 0,01$  respectively) demonstrates the considerable heterogeneity of subgroups by eNOS T-786C genotyping. So, there is a different pathogenic mechanisms of CAD in patients with CSX, the priority of endothelial dysfunction in patients without SCT and independent significant limitation of local coronary reserve in patients with CAD and SCT.

**Key words:** NO-synthase gene promoter, coronary syndrome X, severe coronary tortuosity.

СКВАРСКАЯ Е. А.

ГУ «Национальный Научный центр радиационной медицины НАМН Украины»,  
ул. Мельникова, 53, г. Киев, 04050, Украина

## МЕТОДИКА КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ФЕНОТИПА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО АППАРАТА РАСПОЗНАВАНИЯ ОБРАЗОВ

**Резюме.** Предложена методика количественной оценки клинико-генетического статуса детей с использованием математического аппарата распознавания образов. Использование математического аппарата распознавания образов позволило определить комплекс признаков, выделяющих детей, родившихся у облученных родителей, от их сибсов, рожденных до аварии. Полученные данные могут быть использованы для создания мониторинговых систем для оценки экологического воздействия на базе комплексного учета малых аномалий развития и клинических признаков.

**Ключевые слова:** фенотип, метод группового учета аргументов.

**Цель работы** – оценить эффективность математического аппарата распознавания образов на базе набора фенотипических признаков с целью решения задач количественной оценки клинико-генетического статуса детей, родившихся от участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки возможных негативных последствий облучения отца для I поколения потомков использован семейный подход. Обследовано 297 семей участников ликвидации последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС и 97 семей группы сравнения, в состав которых вошли: мать, отец, два ребенка, один из которых был рожден до (сисб), другой – после участия отца в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (пробанд). Главным критерием отбора семей в основную группу был факт влияния ионизирующего излучения на отца в результате его участия в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. В группу сравнения отбирались семьи, в которых ни один из родителей не подвергался воздействию радиационного фактора.

Комплексное клиническое обследование детей и их родителей проводилось на базе педиатрического и терапевтического отделений поликлиники клиники ННЦРМ АМН Украины. Все члены семей были осмотрены специалистами следующего профиля: генетиком, педиатром (терапевтом), эндокринологом, невропатологом, психиатром, гематологом, кардиологом, стоматологом, оториноларингологом, окулистом.

Инструментальное обследование включало проведение УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы, забрюшинного пространства и органов малого таза, ЭЭГ, ЭКГ, аудиометрии. На основании полученных данных оценивалось состояние здоро-

вья родителей и их детей и распределение детей по группам здоровья.

Для фиксации малых аномалий развития (МАР) членов обследуемых семей был разработан унифицированный протокол клинико-генетического обследования, в котором все МАР были сгруппированы по принципу анатомической локализации [3]. Также он включал данные генеалогического анамнеза, сведения о контактах родителей с мутагенами физической и химической природы, дозу общего облучения отца, данные акушерского анамнеза, результаты инструментальных и лабораторных методов исследования.

Нами была предпринята попытка количественно оценить фенотип членов семей и выявить совокупность признаков, позволяющих отнести их к той или иной группе.

Одним из методов, которой позволяет учитывать множество признаков в их взаимосвязи является метод группового учета аргументов (МГУА). Его суть заключается в классификации двух и более генеральных совокупностей и выработке решающего правила, позволяющего отнести новый элемент по комплексу его признаков к одному из классов данного множества [1].

Для решения задачи был использован программный комплекс, в состав которого входили следующие программы: идентификации характеристик сложных систем ("IDENTA"), моделирования и оптимизации сложных многокритериальных систем ("Grand-96"), распознавания классов объектов на основе вероятностного алгоритма метода группового учета аргументов (МГУА) VERSION, адаптированных к обработке клинико-генетических характеристик, а также программного пакета для обработки статистической информации «Superplus - 2000» [1, 2].

Для решения задачи распознавания исходная информация была трансформирована к виду, удобному для ввода в программу распознавания. Сущность трансформации заключалась в следующем: для каждой из стигм в отношении каждого из детей (А – родившегося до аварии на ЧАЭС и В – родившегося после участия отца в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС) решались следующие уравнения :

$$A_i = \text{if} ( X_i = V_i , 1 , \text{if} ( X_i = U_i , 1, 0 ) ( 1 )$$

$$B_i = \text{if} ( Z_i = V_i , 1 , \text{if} ( Z_i = U_i , 1, 0 ) ( 2 )$$

где  $X_i$  – наличие (отсутствие)  $i$  стигмы у ребенка, родившегося до аварии;

$Z_i$  – наличие (отсутствие)  $i$  стигмы у ребенка, родившегося после аварии;

$V_i$  и  $U_i$  – наличие или отсутствие данной стигмы у отца матери, соответственно.

В программном продукте вид ребенка может быть описан как количественными, так и качественными признаками. Для решения задачи в программном продукте реализовано основанный на принципах самоорганизации вероятностный алгоритм МГУА.

Оценка качества синтезированного решающего правила проводилась с помощью известных положений теории вероятностей, основанных на теореме Бернулли.

Реализован алгоритм, основанный на принципе самообучения, был предназначен для генерации на этапе обучения алгоритмического решающего правила (индикаторной функции), которое позволяло переводить множество многомерных точек пространства признаков  $X$ , описывающих образ (ситуацию) в множество классов  $R$ , где  $R = \{1, 2\}$ .

При решении задачи распознавания для определения апостериорной вероятности принадлежности образа к тому или иному классу, наиболее оптимальным при работе с генеральной совокупностью является известная формула Байеса:

$$P(R_i/X) = \frac{P(R_i)P(x_1/R_i)P(x_2/R_i)...P(x_n/R_i)}{\sum_{i=1}^2 P(R_i)P(x_1/R_i)...P(x_n/R_i)}$$

где  $P(R_i/X)$  – апостериорная вероятность принадлежности образа  $X$  к классу  $R_i$ ;

$P(R_i)$  – априорная вероятность существования класса;

$$\sum_{i=1}^2 P(R_i)P(x_1/R_i)...P(x_n/R_i)$$

$P(x_j/x_{j-1}...x_1/R_i)$  – условная вероятность присутствия признака  $x_j$  в классе  $R_i$  при наличии признаков  $x_1...x_{j-1}$ ;

полная вероятность наличия признаков  $x_1...x_n$  во всех классах;

$n$  – количество признаков .

Однако при решении реальных задач распознавания образов на объем данных накладывается ряд ограничений, описывающих классы. По этой причине применение формулы Байеса в классическом виде становится практически невозможным. Возникает необходимость применения методов, которые позволили бы решить поставленную задачу в условиях ограниченной информации. К таким методам относится основанный на принципах самоорганизации и математической селекции метод группового учета аргументов (МГУА). Вероятностные алгоритмы МГУА работают в предположении о зависимости входных признаков. Кроме того, вместо вероятностей, согласно теореме Бернулли, используются соответствующие доли, рассчитанные для имеющихся данных и учитывается только числитель формулы Байеса.

При зависимых признаках и малом объеме экспериментальных данных, когда непосредственное применение формулы Байеса невозможно, для восстановления многомерной плотности распределения «полное распределение»  $P(R_i/X)$  заменяется набором «частных описаний» двумерных плотностей распределения в виде:

$$P(R_i / x_k x_l) = P(x_k / R_i) P(x_l / x_k R_i),$$

где  $k, l$  – меньше или равно количеству точек в выборке;

$P(x_k / R_i)$  – условная вероятность того, что признак  $x_k$  присутствует в образе  $R_i$ ;

$P(x_l / x_k R_i)$  – условная вероятность того, что признак  $x_l$  присутствует в образе  $R_i$  при наличии  $x_k$ ;

Полученная формула (4) является числителем формулы Байеса. Для получения устойчивых решений при определении апостериорной вероятности принадлежности образа  $X$  к классу  $R_i$  выборка делится на две части – учебную и проверочную. Первая ее часть служит для построения решающего правила в виде частного описания, вторая – для оценки его качества.

После этого происходит отбор множества  $M$  наиболее точных «частных описаний», что осуществляется по одному или нескольким критериям. Затем формируется массив данных для следующего ряда селекции – значение апостериорных вероятностей, полученных по  $M$  отобраным «частным описаниям» во всех точках обучающей последовательности. Эта процедура завершает текущий ряд селекции решающего правила по методу группового учета аргументов. На следующих рядах селекции процесс обучения и отбора повторяется.

Алгоритм классификации МГУА представляет собой многорядную структуру, в который реализуется подход «обучения с учителем». В связи с этим, в исходных данных, поступающих на вход алгоритма классификации, можно выделить две группы. Первая определяет значение управляемых парамет-



ров алгоритма и позволяет направить на решение конкретной задачи, вторая группа – последовательности представителей многомерных образов определенного класса, к которому относится конкретный образ (последовательность многомерных точек пространства признаков, описывающих объекты, которые классифицируются, заданных двух классов). Вторую группу исходных данных для краткости называют исходной последовательностью. Алгоритм классификации состоит из трех последовательных этапов – подготовительного, селекции решающих правил, восстановления и отбора решающих правил.

На подготовительном этапе исходные данные преобразуются согласно идеологии МГУА: выходные последовательности классов делятся на две части – учебную и проверочную. Перед тем, как сделать такое распределение, выходные последовательности классов упорядочиваются по убыванию дисперсии. В алгоритме реализован способ распределения исходной последовательности на учебную и проверяющую «через точку»: нечетные представители многомерных образов объектов (сисов или пробандов) в каждом классе (точки многомерного пространства признаков) относятся к обучающей последовательности, четные – к проверяющей. Подготовленные таким образом учебные и проверочные последовательности двух классов дискретизируются на заданную пользователем количество уровней дискретизации.

На этапе селекции решающих правил происходит многократное последовательное выполнение двух операций: генерация множества элементарных решающих правил, отбор заданного количества лучших из них.

Совместное выполнение этих двух операций определяет понятие ряда селекции. При этом каждое такое правило формируется на основе фиксированной пары признаков с учетом только той информации, содержащейся в учебных последовательностях. Количество элементарных решающих правил соответствует числу сочетаний пар признаков из предоставленного пользователем списка.

Оценка решающих правил осуществляется путем вычисления точности решения задачи классификации по данным проверяющих последовательностей, выделенных на вход алгоритма. Таким образом реализуется принцип внешнего дополнения. Пары признаков ранжируются по значению выбранного критерия селекции. С ранжированных рядов пар признаков отбирается множество  $M$  лучших для выбранного критерия селекции. Число  $M$  определяет свободу выбора решений. Отобранные пары выступают в следующем ряду селекции как аргументы, а решения, полученные по каждой паре аргументов, принимаются как их значение. Таким образом, при увеличении количества рядов селекции повышается сложность решающих правил.

Аргумент текущего ряда селекции представляет собой пару аргументов предыдущего ряда, каждый из которых, в свою очередь, также состоит из пары аргументов предыдущего ряда и т.п. до первого ряда селекции, где используются первичные аргументы (параметры), с помощью которых описываются представители классов учебных и проверяющих выборок. Расчет прекращается по окончании выполнения причиненного количества рядов селекции.

На этапе восстановления и отбора решающих правил формируются «деревья решений» для всех рядов селекции. Для каждого решающего правила из множества решающих правил, образовавшихся при восстановлении на каждом ряду селекции, определяются следующие оценки: точности принятия решений для каждого класса, средней точности по классам, дисперсии точности.

Оценки были проведены с использованием исходных последовательностей. По данным оценок выбиралось одно решающее правило, у которого была максимальная средняя точность по классам, минимальная дисперсия точности и в которое входил максимальное количество классовообразующих признаков.

Как показал корреляционный анализ исходной выборки, между отдельными признаками существуют достоверные статистические зависимости. Это позволило редуцировать пространство признаков, оставляя для рассмотрения только наиболее информативные из них без существенных потерь информативности выборки в целом.

Решение задачи классификации осуществлялось с помощью программного продукта VERSION, предназначенного для классификации сложных систем с помощью синтезированного МГУА решающего правила. Рациональная сложность модели была достигнута 5-м ряду селекции (дальнейшее ее осложнения не приводило к увеличению вероятности правильного распознавания классов).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты математического анализа показали, что наиболее характерным морфогенетическим вариантом пробандов было наличие множественных стигм дизембриогенеза, причем в 54,2 % случаев в них входило не менее 5 MAP со следующего комплекса признаков: повышенная растяжимость кожи, телеангиэктазии, повышенная подвижность суставов, кифосколиотическая осанка, плоскостопие, дисплазии соединительнотканых структур сердца, желудочно-кишечного тракта и аномалии развития чашечно-лоханочной системы почек, то есть признаков наличия у этих детей СНДСТ (синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани). Вероятность правильного распознавания составила 0,80101.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, решение задачи распознавания позволило выделить комплекс фенотипических признаков, которые отличают детей, родившихся у облученных родителей, от их сибсов, рожденных до аварии.

Полученные данные могут быть использованы для создания мониторинговых систем по оценке экологического воздействия на базе комплексного учета признаков. С методической и экономической точки зрения создания такой системы является эффективным, доступным, а результаты можно получить за короткое время.

Выражаем огромную благодарность Герасименко О. В. за неоценимую помощь в обработке данных.

СКВАРСЬКА О. О.

## МЕТОДИКА КІЛЬКІСНОЇ ОЦІНКИ ФЕНОТИПУ ДІТЕЙ З ВИКОРИСТАННЯМ МАТЕМАТИЧНОГО АПАРАТУ РОЗПІЗНАВАННЯ ОБРАЗІВ

**Резюме.** Використання математичного апарату розпізнавання образів дозволило виділити комплекс фенотипічних ознак, які вирізняють дітей, що народились у опромінених батьків, від їх сибсів, народжених до аварії. Отримані дані можуть бути використані для створення моніторингових систем для оцінки екологічного впливу на базі комплексного обліку ознак. З методичної та економічної точки зору створення такої системи є ефективним, а результати можна отримати за короткий час.

**Ключевые слова:** фенотип, метод групового обліку аргументів.

SKVARSKAYA O. A.

## THE USE OF MATHEMATICAL TOOLS OF PATTERN RECOGNITION FOR SOLVING THE ISSUES OF NUMERICAL EVALUATION OF THE PHENOTYP

**Summary.** The methods of quantitative evaluation of clinical and genetic status of children using the mathematical apparatus of pattern recognition was proposed. Using mathematical tools for pattern recognition allowed to mark out the complex of phenotypic traits that distinguish children born after the accident, from their older brothers and sisters born in the pre-accident period. The data obtained can be used to create monitoring systems for environmental impact assessment on the basis of a comprehensive accounting of small maldevelopments and clinical features.

**Key words:** phenotyp, mathematical tools for pattern recognition.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бакуменко А. Ф., Программный продукт «Version» / А. Ф. Бакуменко, А. В. Лефтер // Руководство пользователя. — К. : Тридента, 1992. — 24 с.
2. Кокуев В. И., Анализ, прогноз, оптимизация сложных многокритериальных систем: Программный продукт «Optimus», версия 1. 27 / В. И. Кокуев, О. В. Герасименко. — К. : 1994. — 41 с.
3. Уніфікований протокол оцінки фенотипу членів родин учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС: Інформаційний лист / Є. І. Степанова, О. О. Скварська. Ж. А. Мішаріна, [та ін.]. — К. : «Укрмедпатентінформ» — 2005.

## ПОШИРЕНІСТЬ ТА КЛІНІЧНО-ГЕНЕАЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЦЕЛІАКІЇ В ДІТЕЙ

**Резюме.** Мета дослідження - вивчити поширеність та клінічні особливості целіакії у дітей Чернівецької області. Обстежено 140 осіб з груп ризику по целіакії. Визначено, що поширеність целіакії у дітей становить 0,5 на 1000 дитячого населення. Зареєстровано підвищений рівень антигліадінових антитіл у групах ризику по целіакії (автоімунний тиреоїдит, цукровий діабет 1 типу, родичі першого ступеня споріднення).

**Ключові слова:** діти, целіакія, поширеність, клініка.

### ВСТУП

Целіакія — захворювання, яке до недавнього часу вважалось досить рідкісним. Про патогенез і спадковий характер захворювання можна було лише здогадуватися. Хоча в Україні, як і в інших країнах колишнього Радянського Союзу, целіакія до сих пір вважається рідкісним захворюванням, однак останнім часом реєструється частіше, що зумовлено удосконаленням методів діагностики [3].

Целіакія (*celiac disease, gluten — sensitive enteropathy*, хвороба Гі — Гертера — Гейбнера, глютеніна ентеропатія, глютеніна хвороба, нетропічна спру, ідіопатична стеаторея; код по МКХ-10 — К 90. 0) - мультифакторне захворювання зі спадковою схильністю, яке характеризується неспецифічним ураженням слизової оболонки тонкої кишки глютеніном, розвитком синдрому мальабсорбції, дистрофії та обмінних порушень.

Відомо, що целіакія генетично детермінована і належить до порушень структури HLA-ділянки на хромосомі 6 [6]. У хворих на целіакію є статевий гетеродимер, майже ідентичний HLA DQ2. У 80 % хво-

рих на целіакію виявляють антигени гістосумісності HLA-B8 і HLA-DW3, які передаються за рецесивним типом, тоді як у загальній популяції вони зустрічаються лише у 20—25 % людей [4].

Уперше хвороба була описана ще в I ст. Н. Л. Aretaios Karpadozien і Aurelian, які назвали її «Morbus coeliacus». У 1880 р. англієць Р. Manson описав хворобу, яка характеризувалася тривалими проносами, виснаженням і афтозним ураженням слизової оболонки порожнини рота, і назвав її «тропічна спру» (вперше термін «спру» запропонував V. Ketelaer ще у 1669 р.). Детальний опис целіакії у дітей опублікував у 1888 р. англійський лікар S. J. Gee. У 1908 р. американець Ch. A. Herter назвав захворювання у дітей «інтестинальним інфантілізмом», а в 1909 р. у Німеччині O. J. I. Neubner зв'язав причину хвороби з тяжкою недостатністю травлення. З того часу целіакію у дітей називають ще хворобою Гі — Гертера — Гейбнера. У 1950 р. голландський педіатр K. Dicke вперше зв'язав причину целіакії у дітей із глютеніном, а у 1952 р. G. Mcsveri і J. French вперше успішно застосували аглютенінову діету для лікування цього захворювання.

Таблиця 1

Частота целіакії в загальній дорослій популяції в світі

Країна	Роки	Середній вік, роки	Співвідношення жінки:чоловіки	Число хворих	Число обстежених	Частота (%) [ДІ 95 %]
Ірландія	1997	40 (20-72)	-	15	18233	0,82 (0,46-1,35)
Швеція	1999	50 (25-74)	1:1	10	1894	0,53 (0,25-0,97)
Іспанія	2000	42 (22-89)	0,9:1	3	1170	0,26 (0,05-0,75)
Франція	2000	48 (35-64)	-	3	11653	0,26 (0,05-0,75)
Італія	2001	36 (12-65)	0,8:1	17	3483	0,49 (0,28-0,78)
Аргентина	2001	42 (16-79)	1:1	12	2000	0,60 (0,31-1,0)
Австралія	2001	43 (20-79)	1:1	7	3011	0,23 (0,1-0,48)
Англія	2004	59 (45-76)	0,7:1	87	7527	0,99 (0,74-1,29)
США	2005	48 (18-65)	1:1,05	56	4566	1,2 (0,9-1,4)

Таблиця 2

Частота целіакії в загальній дитячій популяції в світі

Країна	Роки	Середній вік, роки	Співвідношення дівчатка:хлопчики	Число хворих	Число обстежених	Частота (%) [ДІ 95 %]
Італія	1999	13	1:1	11	3351	0,33 (0,16-0,59)
Англія	2004	07.04.13	1:1,1	54	5470	0,99 (0,74-1,29)
США	2005	7,4	1:1,05	56	4566	0,99 (0,67-1,21)
Фінляндія	2004	7,3	1:1,1	37	3654	1,01 (0,71-1,39)

На тепер відомо, що на целиацію хворіє 1 % населення планети. Однак статистичні дані щодо частоти поширеності її значно коливаються [1, 3, 4] (табл. 1 та 2). Кількість прихованих, атипівих і латентних форм все більше превалює над випадками діагностованої целиації [5].

До групи ризику за розвитком целиації відносяться: герпетиформний дерматит Дюрінга, автоімунні захворювання (цукровий діабет 1-го типу, автоімунний тиреоїдит, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена тощо), анемії, остеопенія, неврологічні розлади (полінейропатія, атаксія, епілепсія), онкопатологія, синдром Дауна, лімфоцитарний коліт, хвороба Аддісона, синдром хронічної втоми.

В Україні поширеність целиації не встановлена у зв'язку зі складностями в організації та етапної діагностики захворювання, фінансовими труднощами, а також – доводиться констатувати – з недостатньою поінформованістю лікарів про дане захворювання [6].

**Мета дослідження** – вивчити поширеність целиації у групах ризику, дати клініко-імунологічну характеристику захворювання.

#### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На базі гастроентерологічного відділення Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні обстежено 140 осіб із груп ризику по целиації: 31 пацієнт із симптомами мальабсорбції і дефіцитними станами, 78 родичів першого ступеня споріднення пробандів із целиацією, 22 хворих із цукровим діабетом (ЦД) 1 типу, 9 дітей із автоімунним тиреоїдитом (АІТ). Контрольну групу становили 16 сімей, які добровільно погодились на обстеження імунологічного статусу.

Методи діагностики целиації включали послідовні етапи. На першому етапі проводили серологічні тести, що включають визначення антигліадинових антитіл (Antigliadin antibody – AGA) класів А і G з використанням наборів фірми «Хема» (Росія, Москва). Другий етап включав проведення ендоскопічного дослідження дванадцятипалої і тонкої кишки зі взяттям біопсії слизової оболонки дванадцятипалої кишки та (або) тонкої кишки з наступним гістологічним дослідженням, а також рентгенологічного обстеження кишечника з проведенням провокаційної проби. Стан гуморального імунітету (рівень сироваткових імуноглобулінів (Ig) класу А, G, М) у хворих і їх родичів досліджували за допомогою методу радіальної імунодифузії в гелі за Манчіні.

Поширеність захворювання вивчали з використанням даних офіційної статистики на 1 січня 2012 р. Проведено аналіз 16 історій хвороб дітей із целиацією в динаміці. Статистичний аналіз проводили з використанням програм Statistica 5. 0, Microsoft Excel-97, а також показників клінічної епідеміології.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З 109 осіб, обстежених на целиацію, підвищене значення AGA виявлено у 46 (42,2 %) осіб. Ці пацієнти потребують подальшого обстеження та спостереження згідно стандартів діагностики та лікування целиації. Під спостереженням знаходилися 16 дітей із підтвердженим діагнозом целиації, з них типова форма була діагностована у 9 дітей, атипична – у 7 дітей.

Поширеність целиації у дітей на 1 січня 2012 р. становила 0,5 на 1000 дитячого населення, що значно відрізняється від поширеності захворювання в Європі та світі і свідчить про необхідність подальшої роботи по діагностиці захворювання.

У віковому аспекті поширеність була наступною: у віці від 0 до 4 років – 0,3 на 1000 дітей, від 5 до 9 років – 0,5 на 1000 дітей, від 10 до 14 років – 0,8 на 1000 дітей, від 15 до 18 років – 0,3 на 1000 дітей. Рівне число хворих із типовою та атипичною формами захворювання, на відміну від даних літератури, і максимальна частота у дітей підліткового віку свідчать про відсутність настороженості педіатрів щодо даного захворювання в групах ризику.

Вивчення клінічних проявів захворювання у дітей із целиацією виявило наступні особливості. У половини дітей, 7 (43,7 %) осіб, вперше діагноз було встановлено у віці старше 7 років. У віці до 1 року целиація була діагностована у 1 дитини. Захворювання однаково часто траплялося як у дівчаток (9 осіб), так і у хлопчиків (7 осіб). Серед захворювань, з приводу яких хворі раніше спостерігалися, домінували затримка фізичного розвитку (90 %), анемія (70 %), дисбактеріоз (70 %), atopічний дерматит (60 %). Аналіз анамнезу життя хворих виявив, що прояви целиації незалежно від форми захворювання (синдром ентеральної дисфункції, анемічний синдром, затримка фізичного розвитку) маніфестували в середньому через 7 міс після введення в харчування дитини глютенвмісного продукту.

Аналіз клінічної симптоматики показав, що в групі дітей із типовою формою целиації достовірно частіше відзначалися такі ознаки захворювання, як поліфекалія (87,5 %), блювання (81,2 %), метеоризм (68,7 %), дисбактеріоз кишківника (62,5 %). З однаковою частотою в обох групах зустрічався анемічний синдром (62,5 %). Затримка фізичного розвитку мала місце у всіх дітей, які перебувають під наглядом.

Аналіз динаміки росту у дітей із целиацією показав, що діти із показниками росту нижче 5-го перцентилля на першому році життя становили 18,7 %, їх кількість зростала до 43,7 % у віці від 7 до 10 років, досягаючи максимального значення в пубертатний період – 56,2 % (p < 0,05). Паралельно відзначався дефіцит маси тіла. Кількість дітей із масою, що відповідає 5-му перцентилю, збільшувалася до періоду статевого дозрівання з 43,7 % (перший рік життя)

до 87,2 % (10-14 років) від загального числа дітей,  $p < 0,05$ . В цілому дефіцит маси тіла протягом всього життя хворих переважав над дефіцитом росту і дещо зменшувався в пубертатному періоді.

Відставання статевого розвитку у пубертатному періоді відмічено у 25 % хворих. Затримка кісткового віку при типовій формі становила у середньому 3 роки, а при атипової формі - в середньому 5 років.

Патологія щитоподібної залози (автоімунний тиреоїдит, йоддефіцитний зоб) відзначалася у 18,7 % хворих. У подальшому були обстежені хворі з автоімунними захворюваннями, що становлять групу підвищеного ризику. З 22 хворих на ЦД 1 типу AGA були підвищені у 18,2 % обстежених, причому за рахунок AGA A, середні значення яких становило (41,5±6,2) Од/мл. Діагноз був підтверджений у 2 пацієнтів. Серед 9 осіб із АІТ підвищені значення виявлені у 33,3 % за рахунок AGA G ((68,4±7,9) Од/мл).

Особливу увагу було приділено обстеженню родичів першого ступеня спорідненості та збору сімейного анамнезу пробандів із целиацією. В результаті проведеного генеалогічного аналізу в сім'ях пробандів із целиацією виявлена висока обтяженість хронічної патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у вигляді хронічного гастродуоденіту, хронічного коліту, виразкової хвороби (64,1 %, 50 осіб), алергічних захворювань у вигляді atopічного дерматиту та респіраторного алергозу (33,3 %, 26 осіб), вторинної лактазної недостатності (6,4 %, 5 осіб), онкологічних захворювань (5,1 %, 4 особи). Слід відзначити статистично значуще переважання захворювань кишечника у родичів по материнській лінії ( $p < 0,05$ ).

Серед сибсів (32 особи) хронічні захворювання органів ШКТ виявлені у 6 (18,7 %) дітей, atopія — у 8 (25 %) осіб, затримка фізичного розвитку — у 2 (6,2 %) осіб. Встановлено, що в сім'ях пробандів із целиацією типової та атипової форм були відсутні відмінності в поширеності сімейних випадків хронічної патології органів ШКТ (60 і 53 % родичів відповідно), atopії (25 і 21 % відповідно), лактазної недостатності (6,4 і 7 % відповідно), онкологічних захворювань (5,1 та 4,2 % відповідно).

Серед родичів пробандів (27 осіб) підвищений вміст AGA виявлено у 37 %. Причому підвищене значення AGA A виявлено у 14,8 % (4 особи), AGA G також у 14,8 % (4 особи), підвищений вміст AGA обох класів мали 7,4 % (2 особи). Серед сибсів носіями були 71,4 % обстежуваних (5 дітей).

Підвищення AGA G спостерігалось у 16,6 % матерів пробандів (40,13±5,4) Од/мл, AGA A — у 16,6 (31,35±4,5) Од/мл, у батьків AGA G підвищений у 12,5 % випадків (26,4±3,5) Од/мл, у сибсів — у 69,4 % (72,1±8,9) Од/мл.

Отримані результати свідчать про необхідність розширення діагностичного пошуку захворювання серед родичів першого ступеня споріднення, особливо серед сибсів, і перспективності серологічної діагностики як скринінгу в групах ризику по целиакії.

У загальній групі дітей із підтвердженим діагнозом одночасне підвищення AGA A і AGA G виявлено у 18,7 % (3 хворих), ізольоване підвищення AGA G — у 56,2 % (9 дітей). Ізольоване підвищення AGA A виявлено у 25 % (4 дітей).

### ВИСНОВКИ

1. Поширеність целиакії серед популяції дітей Чернівецької області становить 0,5 на 1000 дитячого населення з переважанням у віці 10-14 років.

2. У групах ризику по целиакії підвищений рівень антигліадінових антитіл реєструється при ЦД 1 типу у 18,2 %, при АІТ — у 33,3 % хворих, серед родичів першого ступеня споріднення — до 37 % випадків.

3. Низька поширеність целиакії і рівна кількість хворих із типовою та атиповою формами захворювання вимагають подальшого пошуку хворих у групах ризику.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Заключение группы экспертов США, 2004 [Электронный ресурс] // Final statement August 09, 2004. Режим доступа: <http://consensus.nih.gov/cons/118/118celiac.htm>. Ревна М. О.
2. Лабораторная диагностика целиакии: метод. реком. / В. Л. Эмануэл, Н. В. Вохмянина, М. О. Ревна, И. Н. Красногорский — СПб., 2004. — 25 с.
3. Ревна М. О. Целиакия у детей: метод. реком. / М. О. Ревна — СПб., 2001. — 65 с.
4. Celiac disease. WGO- OMGE: Practice guidelines // World Gastroenterology News, Vol. 10, Issue 2, 2005, Suppl. 1-8- P. 1-8.
5. Green P. H., Celiac disease/ P. H. Green, B. Jabri // Lancet. — 2003. — P. 383-391.
6. Niveloni S. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides as predictors of celiac disease: prospective assessment in an adult population with a high pretest probability of disease / S. Niveloni, E. Sugai // Clin Chem. — 2007. — Vol. 53, № 12 — P. 2186-2192.

СОРОКМАН Т. В., СОКОЛЬНИК С. В., ПОПЕЛЮК Н. А., ЗИМАГОРОВА Н. А.

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЦЕЛИАКИИ В ДЕТЕЙ**

**Резюме.** Цель исследования - изучить распространенность и клинические особенности целиакии у детей Черновицкой области. Обследовано 140 человек из групп риска по целиакии. Определено, что распространенность целиакии у детей составляет 0,5 на 1000 детского населения. Зарегистрирован повышенный уровень антиглиадиновых антител в группах риска по целиакии (аутоиммунный тиреодит, сахарный диабет 1 типа, родственники первой степени родства).

**Ключевые слова:** дети, целиакия, распространенность, клиника.

SOROKMAN T. V., SOKOLNYK S. V., POPELUK N. O., ZIMAGOROVA N. O.

**PREVALENCE AND CLINICAL-GENEALOGICAL FEATURES CELIAC DISEASE IN CHILDREN**

**Summary.** Objective - To study the prevalence and clinical features of celiac disease in children Chernivtsi region. The study involved 140 people at risk for celiac disease. Determined that the prevalence of celiac disease in children is 0.5 per 1000 children. Registered elevated antigliadin antibodies in risk groups for celiac disease (autoimmunologic thyroidadenitis, diabetes mellitus of the 1<sup>st</sup> type, relatives of the first relation degree).

**Key words:** children, celiac disease, prevalence, clinical.

СОРОКОЛАТ Ю. В.<sup>1</sup>, КЛИМЕНКО Т. М.<sup>2</sup>, ЗАКРЕВСКИЙ А. Н.<sup>3</sup>, МЕЛЬНИЧУК О. П.<sup>4</sup>*Кафедра педиатрии ХМАПО, Харьков, Украина<sup>1</sup>**Кафедра неонатологии ХМАПО, Харьков, Украина<sup>2</sup>**Кафедра неонатологии ХМАПО, Харьков, Украина<sup>3</sup>**Харьковский городской перинатальный центр, Харьков, Украина<sup>4</sup>*

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИИ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ СЛУХА

**Резюме.** Проанализированы наблюдения за 1790 недоношенными новорожденными с перинатальной патологией для определения частоты встречаемости и факторов, детерминирующие нарушения слуха. Исследована функциональная активность головного мозга у новорожденных с тугоухостью методом компьютерного электроэнцефалографического топографического картирования.

Первичный скрининг слуха проведен 1488 новорожденным, а у 302 — проведен повторный аудиологический скрининг через 2-6 недель после первого тестирования с последующим мониторингом слуховой функции. В ходе проведенных исследований результат скрининга «тест пройден» (т.е. выделена отоакустическая эмиссия) был зарегистрирован у 1100 детей, что составило 73,9 % всех обследованных детей при первичном скрининге. Результат «тест не пройден» был зарегистрирован у 388 детей (26,1 % обследованных детей при первичном скрининге). У недоношенных со сроком гестации 28 и менее недель выявлено следующее: тест пройден у 9 (13,2 %) детей, «тест не пройден» был выявлен у 51 (75 %) ребенка бинаурально и у 8 (11,8 %) детей на одно ухо.

У недоношенных новорожденных с отрицательным результатом аудиологического скрининга наблюдались ЭЭГ паттерны как соответствующие сроку гестации, так и характеризующие тяжелые функциональные нарушения головного мозга, обусловленные гипоксическими поражениями, метаболическими нарушениями.

Разработка индивидуального алгоритма медико-социального сопровождения детей с нарушениями слуха и перинатальными поражениями ЦНС будет способствовать единой стратегии в системе комплексной помощи семьям с детьми раннего возраста.

**Ключевые слова:** недоношенные новорожденные, аудиологический скрининг, электроэнцефалография.

### ВВЕДЕНИЕ

Важной составляющей в системе здравоохранения государства является охрана материнства и детства. Опыт организации перинатальных центров в Украине, способных обеспечить специализированную помощь беременным высокого риска и новорожденным, свидетельствует о целесообразности дальнейшего развития регионализации перинатальной помощи [2, 3, 9]. Анализ результатов выхаживания недоношенных детей в мире и в Украине указывает на то, что весьма важным является сурдологический мониторинг и изучение медико-социальных аспектов формирования патологии слуха. Частота тяжелых нарушений слуха по данным ВОЗ наблюдается у 1-2 детей на 1000 новорожденных, а нарушения слуха легкой и средней степени выраженности встречаются у 1-2 % новорожденных [1, 8]. По данным разных авторов у 15 % новорожденных, требующих проведения интенсивной терапии, встречаются нарушения слуха [11]. Если у ребенка с нарушением слуха различной степени тяжести до 6 месяцев жизни достигнуто адекватное звукоусиление, то его психофизическое и речевое развитие не будет отличаться от развития сверстников без патологии [6, 11].

Одной из причин формирования тугоухости и глухоты у детей является перинатальная патология, в том числе различные формы церебральных нарушений. Резервом ранней диагностики и прогноза которых является применение методов нейровизуализации и мониторинга ЭЭГ у новорожденных для оценки функционального состояния головного мозга: наличия или отсутствия судорожной активности, соответствия степени зрелости головного мозга гестационному возрасту, контроля эффективности проводимой терапии [4, 11].

**Цель исследования** - определить частоту встречаемости и факторы, детерминирующие нарушения слуха у недоношенных новорожденных с перинатальной патологией, выявить электроэнцефалографические особенности церебральной активности у детей с тугоухостью.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование слуха проводилось у 1790 недоношенных новорожденных в 2009-2013 гг. Первичный скрининг слуха проведен 1488 новорожденным, а у 302 — проведен повторный аудиологический скрининг через 2-6 недель после первого тестирования с

последующим мониторингом слуховой функции. Повторное исследование проводилось от одного до четырех раз, в зависимости от сроков пребывания в стационаре.

Методы исследования слуха делятся на 2 большие группы: психоакустические, которые базируются на регистрации субъективного звукового восприятия пациента (что невозможно в неонатологической практике), и объективные, которые основываются на биоэлектрическом ответе структур слухового анализатора на звуковой раздражитель. К объективным методам исследования слуха принадлежит, в частности, регистрация отоакустической эмиссии (ОАЭ). На основе этого метода основаны скрининговые аппараты для исследования слуха у новорожденных. Аудиологический скрининг у новорожденных проводился при помощи прибора «ОтоРид» /Дания/. Данный аппарат позволяет исследовать 2 вида вызванной отоакустической эмиссии (ВОАЭ): задержанная отоакустическая эмиссия (ЗОАЭ) и отоакустическая эмиссия на частоте продукта искажения (ПАОАЭ). Дети обследовались в утренние часы после кормления в состоянии покоя или физиологического сна. Дети с результатом «тест не пройден» формировали группу детей для исключения патологии наружного и среднего уха ЛОР-врачом и консультация сурдолога с проведением углубленного аудиологического обследования.

Анализ факторов риска по развитию глухоты и тугоухости, к которым относились неблагоприятное течение беременности, патологические роды, различная патология периода новорожденности, отягощенная наследственность (угроза рождения ребенка с тугоухостью при заболевании одного из родителей составляет 50 %), показал, что все обследованные дети имели 2 и более факторов риска.

Результатом комплексной оценки неврологических признаков у детей было определение степени тяжести поражения ЦНС с выделением ведущего неврологического синдрома. В диагностике характера и степени внутричерепных повреждений, для определения тактики терапии у больных помимо ликворологических данных использовались НСГ аппаратами LOGIQ – BOOK XR, Siemens G-40 и компьютерная томография. Исследование функциональной активности головного мозга у новорожденных проводилось с помощью компьютерного электроэнцефалографического топографического картирования на аппарате «Tredex». Проводилась оценка общего паттерна ЭЭГ по сжато-му спектральному массиву всех каналов, соотношения ритмов, топографии распределения и степени асимметрии основных частотных диапазонов биоэлектрической активности, наличия патологических паттернов фоновой активности их локализации, регулярности, амплитудно-частотных характеристик.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенных исследований результат скрининга «тест пройден» (т. е. выделена отоакустическая эмиссия) был зарегистрирован у 1100 детей, что составило 73,9 % всех обследованных детей при первичном скрининге. Результат «тест не пройден» был зарегистрирован у 388 детей (26,1 % обследованных детей при первичном скрининге). Детей с результатом скрининга «тест не пройден» бинаурально выявлено 237 (15,9 % от обследованных), с результатом скрининга «тест не пройден» на одно ухо выявлено 151 (10,1 %).

По срокам гестации недоношенные новорожденные (всего – 388 детей) с отрицательным результатом аудиологического скрининга распределились в предложенной последовательности: 34-36 недель гестации – 94 ребенка, 32-33 недели – 87 детей, 30-31 неделя – 109 детей, 28-29 недель – 49 детей, менее 28 недель – 49 детей.

У недоношенных детей с отрицательным результатом обследования ведущую роль в структуре заболеваемости занимали тяжелые формы гипоксического поражения ЦНС – 83 % (ВЖК 2-3 ст, тяжелый отек мозга, перивентрикулярная ишемия 2-3 ст, перивентрикулярная лейкомаляция), внутриутробные инфекции – 64 % (сепсис, пневмония), а также бронхолегочная дисплазия – 8 %, гипербилирубинемия – 75 %, анемия – 13 %.

При мониторинговании слуха был проведен повторный аудиологический скрининг 256 недоношенным новорожденным с перинатальной патологией. В результате среди детей, не прошедших тест на оба уха, при повторном исследовании у 71 детей выделена отоакустическая эмиссия бинаурально, что составило 29,9 % от количества детей, не прошедших первичный скрининг, 29 детей (12,2 %) выделили отоакустическую эмиссию с одного уха, и у 60 детей негативный результат теста не изменился. У детей с результатом «тест не пройден» на одно ухо при повторных обследованиях 73 ребёнка (48,3 %) прошли тест бинаурально и 39 детей не изменили своих результатов.

С внедрением новых перинатальных технологий увеличилась выживаемость детей с экстремально низкой массой тела при рождении. За 2009-2013 гг. исследование слуха проведено 68 детям с массой тела менее 1000 г. При исследовании слуха у недоношенных, со сроком гестации 28 и менее недель, выявлено следующее: тест пройден у 9 (13,2 %) детей, «тест не пройден» был выявлен у 51 (75 %) ребёнка бинаурально и у 8 (11,8 %) детей на одно ухо. В результате неоднократно проведенных повторных исследований ещё у 11 (16 %) детей была выделена отоакустическая эмиссия бинаурально и у 7 (10 %) детей на одно ухо, т. е. у 41 (60 %) детей из 68 сохранился отрицательный



результат исследования в динамике. Постконцептуальный возраст этих детей на момент обследования составлял 31–44 недели гестации.

Полученные результаты подтверждают мнение специалистов о том, что новорожденные с перинатальной патологией, особенно недоношенные, нуждаются в проведении нескольких исследований в динамике в зависимости от постконцептуального возраста. Особенности недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении являются тяжелые неврологические и обменно-метаболические нарушения на фоне незрелости ЦНС и сенсорной части слухового анализатора. Согласно литературным данным [8] у недоношенных новорожденных до 32 нед. гестационного возраста биоэлектрическая активность головного мозга на ЭЭГ представлена нерегулярной, прерывистой активностью, без явных градаций физиологических стадий цикла сон / бодрствование. У недоношенных новорожденных со сроком гестации до 30 нед. практически невозможно выделить физиологические стадии цикла сон/ бодрствование. Кроме того, морфофункциональное созревание головного мозга характеризует наличие транзиторных электрографических элементов, характерных для ЭЭГ фетального мозга.

Из общего количества недоношенных новорожденных с отрицательным результатом аудиологического скрининга (388 детей) ЭЭГ проведена 284 ребенку и выявлены следующие основные ЭЭГ – паттерны, соответствующие гестационному возрасту (см. табл. 1).

Таблица 1

**Электроэнцефалографические паттерны недоношенных с отрицательным результатом аудиологического скрининга, соответствующие гестационному возрасту**

Электроэнцефалографические паттерны	Гестационный возраст		
	До 30 нед n=74 (%)	30-34 нед n=138 (%)	34-36 нед n=72 (%)
Фоновая активность смешанной частоты с преобладанием дельта ритма	58 (78±5)	106 (76±5)	61 (85±5)
Нерегулярный, прерывистый характер периоды снижения амплитуды ЭЭГ tracis discontinu	74 (100±1)	112 (81±5)	32 (46±6)
Межполушарная асинхрония более 20 %	74 (100±1)	118 (85±5)	56 (78±5)
Фронтальные острые волны	26 (35±6)	129 (93±5)	72 (100±1)
«Бета-щетки» в височно-затылочных отведениях	46 (61±5)	82 (59±5)	8 (11±4)
Пароксизмальная медленно-волновая активность в виде заостренных дельта и тета волн	48 (64±5)	42 (30±5)	6 (9±3)

Сопоставляя данные аудиологического скрининга и ЭЭГ исследования среди детей, не прошедших тест повторно, 182 ребенка (64 %) имели тяжелые функциональные нарушения на ЭЭГ и у 102 детей (36 %)

ЭЭГ соответствовала сроку гестации. ЭЭГ паттерны недоношенных с тяжелыми функциональными нарушениями приведены в табл. 2.

Таблица 2

**Электроэнцефалографические паттерны недоношенных с тяжелыми функциональными нарушениями, не прошедших аудиологический тест повторно**

Электроэнцефалографические паттерны	Гестационный возраст		
	До 30 нед n=52 (%)	30-34 нед n=94 (%)	34-36 нед n=46 (%)
Спайки и комплексы «спайк-волна»	42 (81±6)	78 (83±4)	26 (57±7)
Пароксизмальная активность в виде «дельта-щеток»	32 (62±7)	63 (67±5)	24 (52±7)
Феномен «вспышка - угнетение»	7 (14±5)	12 (13±4)	9 (20±6)
Высоковольтная полиморфная пароксизмальная активность	5 (10±4)	8 (9±3)	4 (7±4)
Моноритмическая дельта активность	4 (8±4)	2 (2±2)	
Недифференцированная ЭЭГ с депрессией ритма ниже 5 мкВ	2 (4±3)	1 (1±1)	

У недоношенных новорожденных с тяжелыми функциональными нарушениями, не прошедших аудиологический тест повторно, на ЭЭГ отмечались такие паттерны, как спайки и комплексы «спайк-волна» достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще у недоношенных с ГВ до 30 нед. и 30-34 нед., чем в группе 34-36 нед. Пароксизмальная активность в виде «дельта-щеток» также достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще встречалась у недоношенных с ГВ до 30 нед. и 30-34 нед. соответственно  $62 \pm 7$  и  $67 \pm 5$  %. Такие ЭЭГ – изменения характеризовали тяжелые гипоксически-ишемические, гипоксически-геморрагические поражения головного мозга. Феномен «вспышка-угнетение», высоковольтная полиморфная пароксизмальная активность с одинаковой частотой регистрировались во всех группах. и встречались преимущественно у детей с тяжелыми метаболическими нарушениями. Моноритмическая дельта активность и недифференцированная ЭЭГ с депрессией ритма ниже 5 мкВ не регистрировались в нашем исследовании у больных с ГВ 34-36 нед. и соответствовали тяжелым деструктивным гипоксическим поражениям незрелого головного мозга у недоношенных новорожденных с ГВ до 32 нед.

Таким образом, у недоношенных новорожденных с отрицательным результатом аудиологического скрининга наблюдались ЭЭГ паттерны как соответствующие сроку гестации, так и характеризующие тяжелые функциональные нарушения головного мозга, обусловленные гипоксическими поражениями, метаболическими нарушениями.

Все вышеизложенное является доказательством необходимости разработки алгоритма реализации комплекса эффективных мероприятий по терапии и ранней диагностики нарушений слуха у новорожденных с перинатальной патологией.

**ВЫВОДЫ**

1. Проведение аудиологического скрининга необходимо всем новорожденным, а особенно детям, имеющим факторы риска по формированию тугоухости и глухоты. Оптимальным сроком для начала аудиологического скрининга у недоношенных новорожденных следует считать 32-33 недели гестации. Регистрация отоакустической эмиссии при помощи аппарата «ОтоРид» (Дания) – объективный, точный, неинвазивный, быстрый и безболезненный тест по выявлению дефектов восприятия звуковой информации у новорожденных с перинатальной патологией.

2. Частота нарушений слуха у новорожденных с перинатальной патологией значительно выше общепопуляционных показателей и составляет за 2009-2013 гг. 14,9 % по данным ХГПЦ.

3. Среди детей с экстремально низкой массой тела при рождении частота нарушений слуха составляет 86,8 %, что связано с тяжестью перинатальных поражений ЦНС и незрелостью сенсорной части слухового аппарата ребенка.

4. ЭЭГ исследование у новорожденных не является специфичным методом для выявления диагностических и прогностических критериев нарушения слуха. Однако, только ЭЭГ предоставляет необходимую информацию о функциональном состоянии, степени зрелости головного мозга ребенка, наличии или отсутствии судорог, позволяет оценить адекватность нейропротективной и противосудорожной терапии, прогнозировать формирование неврологических нарушений у недоношенных новорожденных.

Дальнейшее совершенствование методов регистрации и анализа компьютерного видео ЭЭГ мониторинга, уточнение диагностических и прогностических критериев компьютерной ЭЭГ у недоношенных новорожденных требует возможности динамического обследования детей и динамического наблюдения за их развитием. Все выше изложенное возможно только в условиях отделений катамнестического наблюдения на базе современных перинатальных центров, где имеется тесная интеграция специалистов всех профилей, включая генетиков, акушеров-гинекологов, неонатологов, неврологов, психологов, реабилитологов, специалистов по функциональной и лучевой диагностике, гистологов, иммунологов, биохимиков и др. [5, 7]

Разработка индивидуального алгоритма медико-социального сопровождения детей с нарушениями слуха и перинатальными поражениями ЦНС будет способствовать единой стратегии в системе комплексной помощи семьям с детьми раннего возраста [5, 7, 10].

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Барашнев Ю. И., Зрение и слух у новорожденных / Ю. И. Барашнев, Л. П. Пономарева – М. : «Триада-Х», 2008. – С. 123-171.

2. Знаменская Т.К. Основные проблемы и направления развития неонатологии на современном этапе развития медицинской помощи в Украине. /Т. К. Знаменская // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – Т. I. – № 1. – 2011. – С.5- 9.

3. К вопросу эффективных моделей перинатальных центров / Ю. В. Сороколат, Т. М. Клименко, М. А. Голубова, С. М. Коровой // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – № 3. – С. 5-7.

4. Клименко Т. М., Перивентрикулярная лейкомаляция мозга у недоношенных новорожденных: клинично-нейрофизиологические корреляты / Т. М. Клименко, А. Н. Закревский, В. С. Агашков // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 6. – С. 43-46.

5. Кукуруза Г. В. Показники оцінки ефективності програм раннього втручання для дітей з порушенням психомоторного розвитку / Г. В. Кукуруза // Медична психологія. – 2012. – № 2. – С. 47-49.

6. Неонатология : национальное руководство / под ред. Н. Н. Володина. – М. : «ГЭОТАР-Медиа». – 2007. – 848 с.

7. Система комплексної міжвідомчої допомоги сім'ям з дітьми до 3 років з порушенням розвитку здоров'я та розвитку: створення мережі раннього втручання в м. Харків. / Ю. В. Сороколат [та ін.] // Х. – 2013.

8. Сороколат Ю. В., Результати проведення аудіологічного скринінгу в новонароджених з перинатальною патологією/ Ю. В. Сороколат, Т. М. Клименко, О. П. Мельничук // Ж. Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2012. – № 4. – С. 16-18.

9. Шунько Є. Є. Впровадження концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги в Україні / Є. Є. Шунько // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т. I, №1. – С.10-16.

10. Development of the Follow-up System and First Results of Two Years Follow-up of ELBW and VLBW Babies in Republic Moldova/ P.Stratulat, A. Curteanu, L. Pinzari, [et al.] // Международный медицинский журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2012. – Том 2, № 2 – С. 9-16.

11. Pereira P. K. Newborn hearing screening program: association between hearing loss and risk factors / P. K. Pereira // Revista de atualizacao cientifica – 2007. – Vol. 19 (3). – P. 267.

СОРОКОЛАТ Ю. В., КЛИМЕНКО Т. М., ЗАКРЕВСЬКИЙ А. М., МЕЛЬНИЧУК О. П.

**РЕЗУЛЬТАТИ ПРОВЕДЕННЯ ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФІЇ У ДІТЕЙ З ПОРУШЕННЯМ СЛУХУ**

**Резюме.** Дослідження слуху проводилося у 1790 недоношених новонароджених. Первинний скринінг слуху проведено 1488 новонародженим, а у 302 - проведено повторний аудіологічний скринінг через 2-6 тижнів після першого тестування з наступним моніторингом слухової функції. Аудіологічний скринінг у новонароджених проводився за допомогою приладу «ОтоРід» / Данія /. Дослідження функціональної активності головного мозку у новонароджених проводилося за допомогою комп'ютерного електроенцефалографічного топографічного картування на апараті «Tredex». У ході проведених досліджень результат скринінгу «тест пройдено» (тобто виділена отоакустичної емісія) був зареєстрований у 1100 дітей, що склало 73,9 % всіх обстежених дітей при первинному скринінгу. Результат «тест не пройдений» був зареєстрований у 388 дітей (26,1 % обстежених дітей при первинному скринінгу).

При дослідженні слуху у недоношених, з терміном гестації 28 і менше тижнів, виявлено наступне: тест пройдено у 9 (13,2 %) дітей, «тест не пройдений» був виявлений у 51 (75 %) дитини бінаурально і у 8 (11, 8 %) дітей на одне вухо.

У недоношених новонароджених з негативним результатом аудіологічного скринінгу спостерігалися ЕЕГ патерни як відповідні терміну гестації, так і ті, що характеризують важкі функціональні порушення головного мозку, зумовлені гіпоксичними ураженнями, метаболічними порушеннями.

Розробка індивідуального алгоритму медико-соціального супроводу дітей з порушеннями слуху і перинатальними ураженнями ЦНС сприятиме єдиній стратегії в системі комплексної допомоги сім'ям з дітьми раннього віку.

**Ключові слова:** недоношені новонароджені, аудіологічний скринінг, електроенцефалографія.

SOROKOLAT Y. V., KLIMENKO T. M., ZAKREVSKIY A. N., MELNICHUK O. P.

**RESULTS OF CONDUCTION OF ELECTROENCEPHALOGRAM IN CHILDREN WITH HEARING DISORDER**

**Summary.** The study was conducted at the 1790 hearing in preterm infants. Primary screening of newborn hearing held in 1488, and at 302 - the repeated audiologic screening 2-6 weeks after the first test, followed by monitoring of auditory function. Newborn hearing screening was performed using the device "OtoRid" / Denmark /. The study of the functional activity of the brain in infants was conducted by computer electroencephalographic topographic mapping on the unit «Tredex». In the course of the research results of screening "test passed" (ie allocated otoacoustic emission) was recorded in 1100 children, representing 73.9 % of all children surveyed in the primary screening. The result "test failed" was recorded in 388 children (26.1 % of the children in the primary screening.)

In the study of hearing loss in premature, with gestational age 28 weeks or less, revealed the following: The test is passed in 9 (13.2 %) children, "test failed" was detected in 51 (75 %) of the child binaural and 8 (11, 8 %) children in one ear. In preterm infants with a negative result hearing screening EEG patterns were observed as the corresponding gestational age and is characterized by severe functional impairment of the brain caused by hypoxic lesions, metabolic disorders.

Development of individual algorithm of medical and social support for children with hearing and perinatal lesions of the central nervous system is a common strategy to promote comprehensive system of assistance for families with young children.

**Key words:** preterm neonates, audiology

Телитченко А. Г., Аверьянов А. И., Малова С. А., Николенко М. И., Краснов А. В.

Донецкий областной специализированный центр медицинской генетики и пренатальной диагностики,  
г. Донецк, Украина

## ОСОБЕННОСТИ ОЦЕНКИ ДОПЛЕРОГРАФИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В РАМКАХ ПРЕНАТАЛЬНОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА I ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ

**Резюме.** Представлены собственные модификации к методикам оценки кровотоков через трикуспидальный клапан и в венозном протоке в I триместре беременности, повышающие их чувствительность и специфичность. Описаны подходы к измерению нового маркера — пульсационного индекса в венозном протоке. Показано, что при хромосомной анеуплоидии суммарная встречаемость реверсного кровотока в венозном протоке составила 65 %, трикуспидальной регургитации — 54 %. В диагностике врожденных пороков сердца наибольшую информативность (55,6 %) имела трикуспидальная регургитация.

**Ключевые слова:** пренатальный ультразвуковой скрининг, доплерографические маркеры, кровотоки в венозном протоке, трикуспидальная регургитация

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время пренатальный ультразвуковой скрининг I триместра является неотъемлемой частью комплексной дородовой диагностики. Многочисленными исследованиями показана его высокая эффективность в раннем выявлении широкого спектра врожденных пороков развития и хромосомной патологии плода [3, 4, 11]. Основными эхографическими маркерами I триместра беременности, которые оцениваются в рутинном скрининговом обследовании, являются воротниковое пространство и кость носа [11]. Высокую диагностическую значимость для расчета генетического и перинатального риска имеют также доплерографические показатели — трикуспидальная регургитация (ТР) и кровотоки в венозном протоке (КВП) [9, 10, 12-14]. Однако их анализируют в основном по показаниям при экспертном ультразвуковом исследовании (УЗИ) в селективных группах, потому что ранняя доплерография считается трудоемкой. В то же время, собственный многолетний опыт проведения комбинированного пренатального скрининга I триместра свидетельствует, что эти показатели могут эффективно использоваться и при массовом скрининговом УЗИ [1, 2, 3, 4].

**Целью** настоящего исследования стала систематизация основных методических приемов и собственных модификаций оценки кровотока в венозном протоке и трикуспидальной регургитации в I триместре беременности для повышения их диагностической роли как маркеров генетического и перинатального риска.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проанализированы результаты пренатальных скрининговых обследований 52406 беременных женщин в сроке 11 недель 2 дня — 13 недель 6 дней, про-

веденных в Донецком областном специализированном центре медицинской генетики и пренатальной диагностики. Средний возраст беременных составил 27 лет (варьирование от 15 до 45 лет). Эхография проводилась трансабдоминально на сканерах «Toshiba Aplio», «Medison Accuvix V10» с использованием мультимодальных линейных датчиков. Исследование кровотока в венозном протоке и трикуспидальной регургитации базировалось на стандартах Fetal Medicine Foundation (FMF) с собственными модификациями [2, 4, 5, 14].

В процессе исследования использовались фиксированные настройки (preset) следующих параметров: степень увеличения изображения, скоростная шкала, скорость развертки, величина контрольного объема, установки частотного фильтра — отдельно для трикуспидальной регургитации и отдельно для кровотока в венозном протоке. Это позволило существенно сократить время исследования (в 3,3 раза для кровотока в венозном протоке и 3,8 раза для трикуспидальной регургитации)

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных компьютерных программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США), STATISTICA 6. 0 (StatSoft Inc., США).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общими методическими требованиями для оценки КВП и ТР являются: неподвижность плода во время оценки, угол инсонации — меньше 30 градусов, и доплерометрические установки — фильтр, установленный на низких скоростях (50-70 Гц), скорость развертки 2-3 см/сек. для широкого изображения волн. В то же время, измерение каждого из этих показа-

телей имеет и свои особенности, представленные в табл. 1.

Таблица 1

**Основные отличия при оценке кровотока в венозном протоке и трикуспидальной регургитации в 1 триместре беременности**

Основные положения	Кровоток в венозном протоке	Трикуспидальная регургитация
Увеличение	Большую часть экрана занимают грудная клетка и живот плода.	Большую часть экрана занимает грудная клетка плода
Положение плода	Строго сагитальное	Апикальная позиция сердца
Размер контрольного объема	0,5 - 1,0 мм	2,0- 3,0 мм
Использование ЦДК	Используется	Не используется
Расположение контрольного объема	Желтая зона элайзинг-эффекта	Трикуспидальный клапан

Трикуспидальной регургитацией считается кровоток, который характеризуется скоростью больше 60 см/сек и занимает не менее половины диастолы [14].

При этом угол инсонации должен стремиться к нулю. Несмотря на то, что методические рекомендации FMF допускают колебания угла инсонации в пределах 30 градусов, практика показала, что с увеличением угла возрастает частота наложения интракардиальных потоков крови на кривые трикуспидального кровотока. Чаще всего это кровоток из магистральных сосудов, который может "загрязнять" кривые кровотока на трикуспидальном клапане и приводит к увеличению количества ложно-положительных результатов. Для дифференциации этих потоков необходимо помнить, что в норме скорость кровотока в магистральных сосудах в 1 триместре беременности также не превышает 50 см/сек (рис. 1). В случаях регургитации на трикуспидальном клапане такая картина должна быть получена не менее, чем при 3-х отдельных измерениях.

Согласно рекомендациям FMF, независимо от гестационного срока пробный объем должен быть 3 мм. Однако, в 11 недель беременности при использовании стандартного объема в 12,3 % случаев было трудно оценить трикуспидальную регургитацию из-за присутствия наложений смежных с трикуспидальным кровотоком интракардиальных потоков крови.



Рис. 1 Регургитация на трикуспидальном клапане (слева) и наложение кровотока из магистральных сосудов (справа).

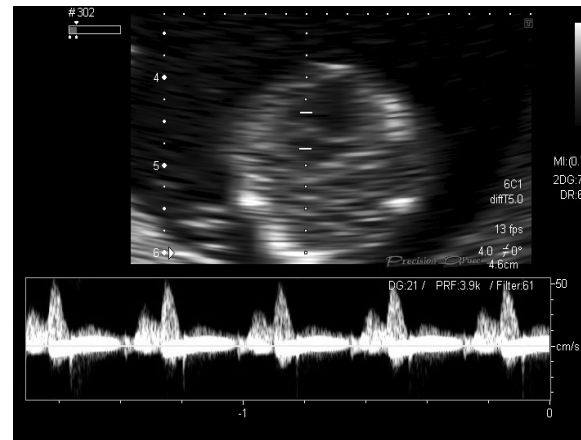
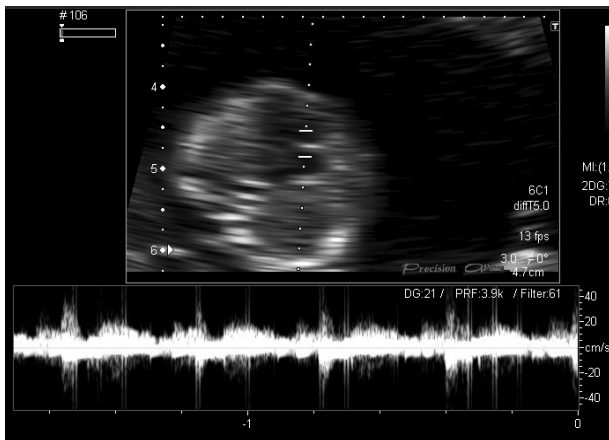


Рис. 2. Стандартная и модифицированная оценка кровотока на трикуспидальном клапане плода в сроке 13-14 недель беременности

В свою очередь, с 13 по 14 неделю беременности в таком же проценте случаев анализ спектра доплеровских кривых был затруднен из-за помех от близко расположенного трикуспидального клапана.

Нами разработаны и апробированы собственные модификации относительно размеров пробного объема импульсно-волнового доплера [1,5]. Предложено корректировать пробный объем в зависимости от гестационного срока: 11+1-11+6 недель – 2 мм, 12+0-12+6 – 3 мм, 13+0-13+6 – 4 мм. Это позволяет снизить уровень помех, мешающих корректной оценке кривых кровотока на трикуспидальном клапане (рис. 2). Также установлено, что оценку трикуспидальной регургитации лучше проводить в 12-13 недель 6 дней. В эти сроки можно получить более четкое изображение четырехкамерного среза сердца и повысить точность установки пробного объема [2, 4].

Вторым доплерографическим маркером 1 триместра является кровоток в венозном протоке. При нормально развивающейся беременности на протяжении всех фаз сердечного цикла плода КВП остается однонаправленным, представляя собой трехфазную кривую. В то же время, аномальный (нулевой или реверсный) кровоток в фазу систолы предсердий является информативным маркером ряда патологических состояний плода (анэуплоидия, пороки сердца, СЗРП, фетальная анемия, фето – фетальный трансфузионный синдром при монохориальной двойне) [6-9]. Однако, несоблюдение методических стандартов его оценки: несагитальное положение плода, некорректная постановка калиперов, неправильная настройка скоростных показателей – значительно снижает диагностическую ценность КВП.

При оценке этого маркера крайне важно различать кровоток в венозном протоке и печеночных венах. Последние в норме имеют реверсный кровоток в диастолу, и такая ошибка часто приводит к увеличению количества ложно-положительных результатов (рис. 3). В то же время, контаминация кровотоком из пупочной вены, наоборот, может скрывать от-

сутствие а – волны. При несоответствующих размерах контрольного объема возможно наложение этих кровотоков и, как следствие, неправильная оценка диастолического кровотока в венозном протоке [10]. По нашему опыту, наиболее оптимальным является размер пробного объема 1 мм. Для правильной оценки формы волны также рекомендовано использовать увеличенную скорость развертки, которая помогает отличить наложения кровотока печеночных вен за счет более расширенного изображения фаз сердечного цикла и четкой визуализации соотношения кривой кровотока с базальной линией [1, 4].

Однако бывают ситуации, когда, несмотря на соблюдение всех методических требований и правильных настроек аппарата, интерпретация полученных кривых кровотока в венозном протоке затруднена или невозможна. Это касается случаев, когда а-волна расположена слишком близко к базальной линии или когда имеет место так называемая смешанная волна (то есть на протяжении исследования а-волна меняет направление от нормальной до реверсной). В этих случаях для оценки индивидуального генетического и перинатального риска необходимо использовать не характер кривых скоростей кровотока в венозном протоке, а непосредственно значение пульсационного индекса в венозном протоке [6-8].

Пульсационный индекс (ПИ) – отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростями к средней скорости кровотока за сердечный цикл [8]. Исследование ПИ проводится согласно тем же требованиям FMF, что и для исследования формы волны в венозном протоке. Значение ПИ вычисляется ультразвуковым сканером автоматически после ручной трассировки контура волны. Исследование должно проводиться в соответствии с принципами ALARA и не должно превышать 5 минут с перерывами и большим доплеровским окном [6]. При наличии смешанной волны, исследование ПИ в венозном протоке производится 3 раза с интервалом в 1 минуту, с последующим вы-

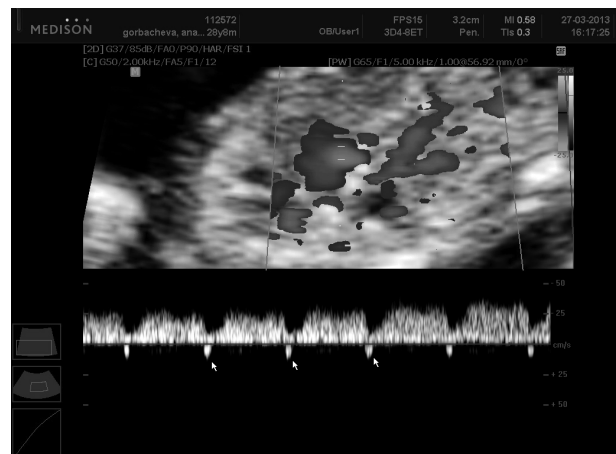
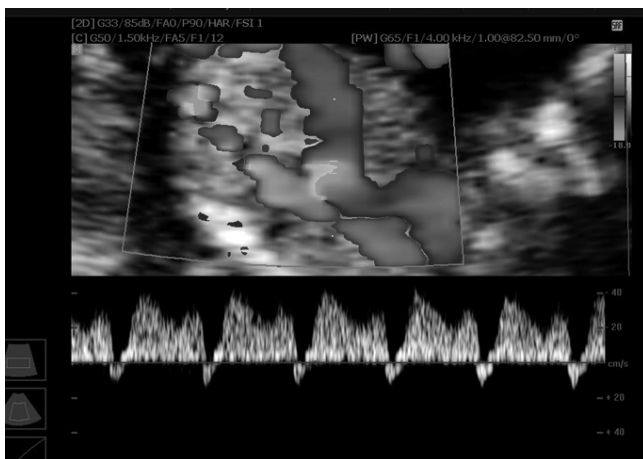


Рис. 3. Реверсный кровоток в венозном протоке (слева) и наложение кровотока из печеночных вен (справа).

числением среднего арифметического из 3-х полученных значений. Используемый при расчете риска по хромосомным аномалиям характер кровотока в венозном протоке способен существенно повлиять на результаты скрининга, поэтому в ситуации, когда интерпретация полученных данных затруднена, числовые значения PI будут более достоверны, чем простая оценка кривых кровотока (есть «реверсный» кровоток или нет). Согласно литературным данным, значения ПИ в норме могут составлять от 0,6 до 1,4, однако, для достижения максимальной чувствительности этого маркера необходимо рассчитать и использовать нормативные значения для собственной выборки пациентов [7, 9].

По результатам комплексной пренатальной диагностики в обследованной группе беременных проведена оценка диагностической значимости доплерографических маркеров, использованных в ходе массового скринингового УЗИ 1 триместра беременности.

При хромосомной анеуплоидии суммарная встречаемость реверсного КВП составила 65 %, ТР – 54 %, что представлено в таблице 2. В то же время, частота трикуспидальной регургитации была гораздо большей в тех случаях, когда хромосомная анеуплоидия сочеталась с врожденными пороками сердца: при синдроме Дауна с ВПС частота была 82 %, синдроме Эдвардса – 70 %, синдроме Патау – 50 %.

Также следует отметить большой диагностический потенциал пульсационного индекса в венозном протоке как маркерного признака хромосомной патологии. Мы ретроспективно проанализировали этот показатель в 38 диагностированных случаях синдрома Дауна и оказалось, что увеличенное значение ПИ в венозном протоке зарегистрировано в 77 % этой патологии, что превышает чувствительность характера кривых скоростей кровотока.

Допплерографические маркеры 1 триместра также имеют высокую диагностическую значимость для выявления врожденных пороков сердца. Наибольшую ин-

формативность имеет ТР, которая отмечена в 55,6 % всех диагностированных случаях ВПС (табл. 3).

Более того, по нашим данным наличие ранней трикуспидальной регургитации и реверсного кровотока в венозном протоке может использоваться как прогностический критерий не только формирования, но и тяжести ВПС, и указывает на вероятность неблагоприятного исхода беременности при ВПС у плода. Суммарно, диагностическая ценность УЗИ 1 триместра для выявления ВПС после дополнительного введения в протокол скринингового УЗИ доплерографических маркеров составила 84 % для пороков сердца хромосомной этиологии и 67 % для ВПС нехромосомной этиологии.

Безусловно, необходимо помнить, что обнаружение того или иного эхо-маркера не является синонимом патологии, а служит основанием для включения беременной в группу высокого риска и проведения ей комплекса дополнительных диагностических процедур.

### ВЫВОДЫ

Многолетний опыт проведения УЗИ в первом триместре беременности позволил отработать основные методические приемы оценки ранних доплерографических маркеров и разработать собственные модификации, позволяющие эффективно оценивать ТР и КВП при массовом ультразвуковом скрининге беременных, снизить число ложно-положительных и ложно-отрицательных результатов и добиться высокой диагностической значимости этих маркеров в выявлении широкого спектра врожденных пороков развития плода.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авер'янов А. І. Діагностичні алгоритми пренатальної верифікації вроджених вад серця : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 03. 00. 15 "Генетика" / А. І. Авер'янов. – К., 2012.

Таблица 2

Частота встречаемости доплерографических маркеров при различной хромосомной патологии

Эхо-маркер	Патология				
	Трисомия 21 (n=99)	Трисомия 18 (n=34)	Трисомия 13 (n=17)	Моносомия X (n=21)	Всего (n=171)
Трикуспи-дальная регургитация	67,5 % (68/99)	33,5 % (11/34)	29,2 % (5/17)	38,2 % (8/21)	53,8 % (92/171)
Кровоток в венозном протоке	67,7 % (67/99)	61,8 % (21/34)	58,8 % (10/17)	66,7 % (14/21)	65,5 % (112/171)

Таблица 3

Чувствительность доплерографических маркеров 1 триместра в диагностике врожденных пороков сердца

Виды ВПС	N	ВП >95р, n/ %	Реверсный КВП, n/ %	Трикуспидальная регургитация, n/ %
ВПС хромосомной этиологии	54	35/64,8	28/51,9	33/61,1
Изолированные ВПС	127	33/26,0	52/40,9	74/58,3
ВПС в составе генных синдромов/МВГР	24	9/37,5	6/ 25,0	7/29,2
Всего	205	77	86	114
Чувствительность, %		37,6	42,0	55,6

2. Арбузова С. Б. Ранній пренатальний генетичний скринінг — діагностичні можливості та умови ефективності. Регіональний досвід / С. Б. Арбузова, М. І. Ніколенко // Міжнародний вісник медицини. — 2013. — Т. 6, № 1. — С. 8-13
3. Арбузова С. Б. Концепція ранньої пренатальної діагностики згідно з міжнародними стандартами якості / С. Б. Арбузова, М. І. Ніколенко, І. В. Глазкова // Здоров'я жінки. — 2009. — №7 (43). — С. 237—240.
4. Глазкова І. В. Рання діагностика вад розвитку плода та медико-генетичне консультування на етапі пренатального обстеження : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 03. 00. 15 “Генетика” / І. В. Глазкова. — К., 2011. — 20 с.
5. Пат. 68089 Україна, МПК (2012. 01) А61 В 8/00. Спосіб оцінки кровотоку крізь трикуспідальний клапан серця плода у першому триместрі вагітності / Власники та винахідники: Авер'янов А. І., Глазкова І. В., Телітченко А. Г., Краснов А. В., Арбузова С. Б. ; заявка 26. 09. 11; опубл. 12. 03. 12, Бюл. № 5.
6. A mixture model of ductus venosus pulsatility index in screening for aneuploidies at 11-13 weeks' gestation / N. Maiz, D. Wright, A. F. Ferreira [et. al.] // Fetal Diagn Ther. — 2012. — Vol. 31, № 4. — P. 221-229.
7. Ductus venosus pulsatility index as an antenatal screening marker for Down's syndrome: use with the Combined and Integrated tests / A. Borrell, V. Borobio, J. P. Bestwick [et. al. ] // J Med Screen. — 2009. — Vol. 16, № 3. — P. 112-118.
8. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation / N. Maiz, C. Valencia, K. O. Kagan [et. al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. — 2009. — Vol. 33, № 5. — P. 512-517.
9. First-trimester measurement of the ductus venosus pulsatility index and the prediction of congenital heart defects / E. Timmerman, S. A. Clur, E. Pajkrt [et. al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. — 2010. — Vol. 36. — P. 668—672.
10. Maiz. N. Ductus venosus in the first trimester: contribution to screening of chromosomal, cardiac defects and monochorionic twin complications / N. Maiz, K. H. Nicolaidis // Fetal Diagn Ther. — 2010. — Vol. 28, № 2. — P. 65-71.
11. Nickolaides K. H. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks / K. H. Nickolaides // Prenatal Diagnosis. — 2011. — Vol. 31, № 1. — P. 7—15.
12. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation / K. O. Kagan, C. Valencia, P. Livanos [et. al. ] // Ultrasound Obstet Gynecol. — 2009. — Vol. 33. — P. 18—22.
13. Tuuli G. The Role of Serum Markers and Uterine Doppler in Identifying At-Risk Pregnancies / G. Tuuli, A. O. Odido // Clin. Perinatol. — 2011. — Vol. 38 - P. 1-19.
14. <http://www.fetalmedicine.com/fmf/online-education/01-11-136-week-scan/>

ТЕЛІТЧЕНКО А. Г., АВЕР'ЯНОВ А. І., МАЛОВА С. А., НІКОЛЕНКО М. І., КРАСНОВ А. В.

### ОСОБЛИВОСТІ ОЦІНКИ ДОПЛЕРОГРАФІЧНИХ МАРКЕРІВ У РАМКАХ ПРЕНАТАЛЬНОГО ГЕНЕТИЧНОГО СКРИНІНГУ 1 ТРИМЕСТРУ ВАГІТНОСТІ

**Резюме.** Представлено власні модифікації до методик оцінки кровопливу через трикуспідальний клапан та у венозній протоці у 1 триместрі вагітності, що підвищують їхню чутливість та специфічність. Описано підходи до вимірювання нового маркера — пульсаційного індексу у венозній протоці. Показано, що при хромосомній анеуплоїдії сумарна розповсюдженість реверсного кровопливу у венозній протоці склала 65 %, трикуспідальної регургітації — 54 %. У діагностиці вроджених вад серця найбільшу інформативність (55,6 %) мала трикуспідальна регургітація.

**Ключові слова:** пренатальний ультразвуковий скринінг, доплерографічні маркери, кровоплин у венозній протоці, трикуспідальна регургітація.

TELITCHENKO A. G., AVERYANOV A. I., MALOVA S. A., NIKOLENKO M. I., KRASNOV A. V.

### EVALUATION OF DOPPLER SONOGRAPHIC MARKERS IN THE FRAMEWORK OF THE 1<sup>ST</sup> TRIMESTER PRENATAL GENETIC SCREENING

**Summary.** The own modifications to the standard methods of tricuspid regurgitation and blood flow in the ductus venosus evaluation in the 1<sup>st</sup> trimester of pregnancy, which increase their sensitivity specificity are presented. The approaches to the measurement of new marker — pulsar index in the ductus venosus are described. The overall incidence of reverse blood flow in the ductus venosus in cases of chromosomal aneuploidy was 65 %, tricuspid regurgitation - 54 %. The most informative marker of congenital heart defects was tricuspid regurgitation - 55.6 %.

**Key words:** prenatal ultrasound screening, dopplerographic markers, blood flow in the ductus venosus, tricuspid regurgitation.



Філатова Г. Є.<sup>1</sup>, Толстанов О. К.<sup>2</sup>*Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут»<sup>1</sup>, м. Харків, Україна**Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупіка<sup>2</sup>, м. Київ, Україна*

## ЗАСТОСУВАННЯ МАТЕМАТИЧНОЇ СТАТИСТИКИ В МЕДИЧНИХ І МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ

**Резюме.** У даній статті розглядаються основні поняття теорії математичної статистики, необхідні для з'ясування логіки статистичного аналізу медичної та медико-біологічних даних в наукових дослідженнях. У роботі розглянуті типи даних, що використовуються в дослідженнях, основні поняття описової статистики, перевірка статистичних гіпотез, а також показані типові помилки статистичної обробки та її опису, що зустрічаються в наукових медичних та медико-біологічних статтях.

**Ключові слова:** математична статистика, типи даних, описова статистика, статистична гіпотеза.

### ВСТУП

Жодне серйозне медичне або медико-біологічне наукове дослідження не обходиться без статистичного аналізу експериментальних даних. При цьому перед дослідником відразу виникає багато питань. Який повинен бути обсяг експериментальної вибірки? Із чого почати обробку експериментальних даних? Як описати дані? Які методи використовувати для підтвердження висновків або знайдених залежностей? І це далеко не повний список питань. На перший погляд можна загубитися в різноманітті статистичних методів і математичних понять. На жаль, це часто приводить до некоректного застосування статистичних методів або до помилкових висновків по отриманим за допомогою статистичних пакетів даним. Досліднику треба пам'ятати, що статистичні пакети обробляють просто цифри, і тільки дослідник знає, які фізичні одиниці виміру та смисл стоять за цими цифрами. Однак досить зрозуміти деякі принципи статистичної обробки експериментальних даних, і вибір методу для обробки не буде вже викликати стільки питань у дослідника.

### ТИПИ ДАНИХ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ У ДОСЛІДЖЕННЯХ

У першу чергу для адекватного вибору статистичних методів обробки експериментальних даних необхідно зрозуміти, за якою шкалою виміряна та або інша ознака, що включена в дослідження.

Вихідні дані за можливостями їхньої подальшої обробки та застосовуваними методами поділяють на три типи шкал ознак [2]:

- кількісні шкали, коли кожна ознака визначена числовим еквівалентом (наприклад, температура – градусами Цельсія [°C], дані про вагу – одиницями виміру маси [кг], [г], [мг], дані про розміри – одиницями виміру довжини [мм], [см], [м] тощо);
- ординальні або порядкові шкали, коли у відповідність кожній ознаці може бути поставлено

якимось умовним чином певне число, що характеризує ступінь прояву досліджуваної властивості. Наприклад, ознака оцінюється лікарем за допомогою спеціально розроблених шкал типу «норма», «погано», «дуже погано». Тобто існує кілька градацій, але між ними не можна встановити ніяких кількісних відносин, можна говорити тільки про порядок або ранг. Порядкова шкала може змінюватися: а) від однієї протилежності до іншої й тоді припустимі значення розташовуються по обидві сторони щодо нуля – точки невизначеності; б) від точки відсутності якості до точки найвищого прояву якості – і тоді ознаці надаються тільки позитивні значення;

- номінальні ознаки, коли між можливими значеннями ознак не можна апіорно встановити ні кількісних відносин, ні відносин порядку. Тобто при порівнянні двох значень ознаки можна говорити тільки про збіг або розбіжність цих значень. Єдиною їхньою кількісною оцінкою служить частота зустрічальності (число чоловіків і жінок, число облич із блакитними або із зеленими очима, курців і не курців, стомлених і відпочилих, сильних і слабких тощо). Окремим випадком номінальної шкали є дихотомічні або бінарні ознаки, коли кожна ознака оцінюється одним із двох станів (відповідь на питання: «так» або «ні»; стан «0» або «1»).

Ординальні й номінальні ознаки ще називають якісними або категоріальними ознаками. Для якісних ознак не можна визначити відстані між значеннями, тому що для них не існують інтервальні вимірювальні шкали.

Крім того, кількісні ознаки підрозділяються на безперервні й дискретні.

Безперервні ознаки – це кількісні ознаки, які отримують при вимірюванні на безперервній шкалі, тобто теоретично вони можуть мати дробову частину (наприклад, дані про температуру, артеріальний тиск, вагу, зріст пацієнта й т. п.). Для безперервних

кількісних ознак визначені всі арифметичні операції, і до їхніх значень застосовні будь-які статистичні процедури.

Дискретні ознаки — це кількісні ознаки, які не можуть мати дробову частину (наприклад, кількість дітей, кількість лейкоцитів і т. п.).

У свою чергу безперервна шкала може бути інтервальною або шкалою відносин.

Інтервальні ознаки — вид безперервних кількісних ознак, які вимірюються в абсолютних величинах, що мають фізичний смисл.

Шкала відносин — кількісна шкала, що дозволяє відобразити частку зміни (збільшення або зменшення) значення ознаки стосовно вихідного або якогонебудь іншого значення цієї ознаки. Ознаки, виражені в шкалі відносин, є безрозмірними величинами або виражаються у відсотках.

Наведену вище класифікацію типів ознак залежно від методу їхньої подальшої обробки можна представити у вигляді, показаному на рис. 1.

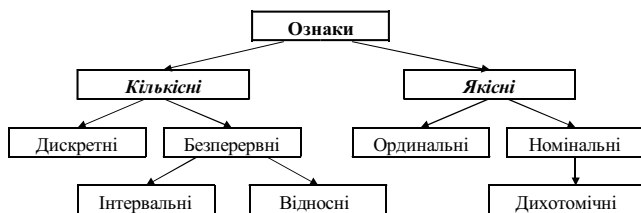


Рис. 1 Класифікація типів ознак

### ОПИСОВА СТАТИСТИКА

У наукових дослідженнях практично ніколи немає можливості отримати дані про всі об'єкти сукупності, що підлягають вивченню. Така сукупність об'єктів називають генеральною сукупністю. Дослідник практично завжди має справу з обмеженим набором об'єктів, тобто з вибіркою з генеральної сукупності, думаючи, що ця вибірка відображає властивості всієї сукупності об'єктів. Тому всі статистичні характеристики, що отримані на підставі вивчення вибірки, називаються оцінками, тобто дослідник має справу не з точними значеннями середнього або стандартного відхилення, а з їхніми оцінками [1]. Так, наприклад, оцінка середнього, яка отримана за вибіркою, називається вибірковим середнім, оцінка стандартного відхилення — вибірковим стандартним відхиленням і т. п. Але раз дослідник не може отримати точні значення статистичних параметрів, а різні вибірки з однієї генеральної сукупності дадуть різні оцінки, то для характеристики точності вибіркових оцінок використовуються стандартні помилки, які можна розрахувати для будь-яких статистичних показників.

Треба пам'ятати, що такі статистичні параметри, як середнє, дисперсія, стандартне відхилення, медіана та інші, можна розраховувати тільки для кількісних ознак. Очевидно, що нерозумно розраховувати

середнє значення статі пацієнтів вибірки або ступені прояву хвороби. Якщо є припущення, що вихідні дані розподілені за нормальним законом розподілу, то для опису всієї сукупності часто буває досить указати вибіркоче середнє й вибіркоче стандартне відхилення, що показує розкид значень щодо середнього. При цьому приблизно 68 % значень відрізняється від середнього (у більшу або меншу сторону) не більше ніж на одне стандартне відхилення і приблизно 95 % — на два стандартних відхилення [1, 2]. Треба відзначити, що нормальний закон розподілу повністю визначається двома параметрами — середнім  $\mu$  і стандартним відхиленням  $\sigma$ . Тому при описі вибірки й використовується запис  $M \pm s$ , де  $M$  — вибіркоче середнє;  $s$  — вибіркоче стандартне відхилення.

І ось отут криється одна з поширених помилок, що зустрічаються у публікаціях. Часто дослідники плутають стандартне відхилення із стандартною помилкою середнього, вказуючи в статті  $M \pm m$ , де  $m$  — стандартна помилка середнього, котра в  $\sqrt{n}$  раз менше вибіркового стандартного відхилення ( $n$  — довжина або обсяг вибірки). Оскільки стандартна помилка завжди менше вибіркового стандартного відхилення, то досліднику здається більш привабливим вказувати не розкид значень, а точність обчислення оцінки.

Для опису даних, що розподілені за законом, який сильно відрізняється від нормального, необхідно використовувати медіану та процентилі (або квантилі). Це особливо важливо при описі даних з асиметричними законами розподілу [1]. Процентиль — це значення випадкової величини, яка характеризує площу функції щільності ймовірності, що знаходиться ліворуч від цього значення й виражену у відсотках. Квантиль — це така ж випадкова величина, як і процентиль, тільки площа виражається в частинах. Так, наприклад, значення, не вище якого виявилось 25 % результатів вимірів, називають 25-м процентилем (або квантилем 0,25, який позначається  $q_{0,25}$ ), а значення, не вище якого виявилось 75 % результатів вимірів — 75-м процентилем (або квантилем 0,75, який позначається  $q_{0,75}$ ). Звідси випливає, що медіана — це 50-й процентиль або квантиль 0,5 (тобто значення, що ділить розподіл навпіл; позначається  $q_{0,5}$  або  $Me$ ). Квантилі 0,25 і 0,75 ще називають нижнім і верхнім квантилями. Інтерквартильний розмах ( $IQR$ ) — це різниця між нижнім і верхнім квантилями. Інтерквартильний розмах містить центральні 50 % всіх результатів вимірів (рис. 2).

Треба пам'ятати, що медіана й процентилі (квантилі) не дають повного опису розподілу (на відміну від середнього й стандартного відхилення), але при цьому між 25-м і 75-м процентилями (тобто між нижнім і верхнім квантилями) знаходиться половина всіх значень випадкової величини.

Для того щоб знайти оцінки процентилей (тобто обчислити їх по вибірці), необхідно відсортувати

вибірку за зростанням значень. Тоді медіана — це середнє за номером значення у відсортованій вибірці, тобто значення з номером  $(n + 1)/2$ ; 25-й перцентиль (нижній квантиль) — це значення з номером  $(n + 1)/4$ , а 75-й перцентиль (верхній квантиль) — це значення з номером  $3(n + 1)/4$ . Якщо обсяг вибірки такий, що цілочисельне ділення неможливо, то в якості шуканого перцентиль (квантиля) приймається апроксимоване значення, що знаходиться між двох елементів із цілочисельними номерами праворуч і ліворуч від отриманого дробового значення. Наприклад,  $n = 29$ , тоді при поділі на 4 отримуємо значення 7,5, тобто нижній квантиль дорівнює середньому значенню 7-го й 8-го елемента відсортованої вибірки.

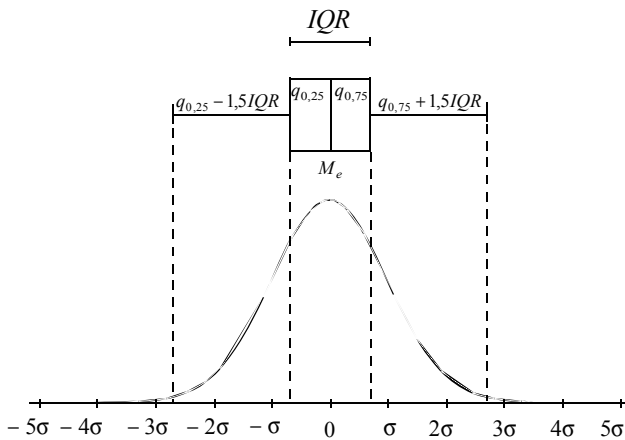


Рис. 2. Квантили нормального розподілу

**ПЕРЕВІРКА СТАТИСТИЧНИХ ГІПОТЕЗ**

Крім опису початкових вибірок часто досліднику потрібно довести статистичну значимість результатів проведених дослідів. Тут на допомогу приходять методи, пов'язані з перевіркою статистичних гіпотез.

Статистична гіпотеза — це твердження щодо одного або декількох параметрів генеральної сукупності або про форму розподілу генеральної сукупності, зроблене на підставі вибірки.

Методи, що дозволяють оцінити статистичну значимість відмінностей, називають критеріями значимості або просто критеріями [1, 2]. Існує велике різноманіття критеріїв, але в основу всіх критеріїв покладені одні й ті ж принципи. У першу чергу формується, так звана, нульова гіпотеза  $H_0$ , смисл якої полягає в тому, що отримані відмінності випадкові. Наприклад, параметри розподілів вибірок (середні, дисперсії) рівні, зв'язки між вибірками відсутні, частота зустрічальності ісходів якісної ознаки не залежить від вибірки й т. д. Відповідно зворотне твердження називається альтернативною гіпотезою і позначається  $H_1$ .

При перевірці статистичних гіпотез допускаються помилки, які бувають двох типів. Помилка 1-го роду (позначається  $\alpha$ ) — це ймовірність того, що гіпотеза

$H_0$  відкинута, хоча насправді вона вірна. Помилка 2-го роду (позначається  $\beta$ ) — це ймовірність прийняття гіпотези  $H_0$ , хоч насправді вона не вірна. Інакше кажучи, помилка 1-го роду характеризує ймовірність «пропуску цілі», а помилка 2-го роду — «помилкову ціль». Оскільки завжди перевіряється нульова гіпотеза, то й для перевірки задається лише бажана помилка 1-го роду. Тому величина  $\alpha$  називається рівнем значимості критерію й звичайно задається рівною 0,1 (10%), 0,05 (5%) або 0,01 (1%). Чим менше значення рівня значимості, тим менше ймовірність знайти відмінності там, де їх немає.

**СТАТИСТИЧНІ КРИТЕРІЇ**

Для перевірки нульової гіпотези використовують спеціально підбрану випадкову величину, точний або наближений розподіл якої відомий. Наприклад, якщо така величина розподілена за нормальним законом, то її позначають через  $z$ , якщо за законом Стюдента —  $t$ , якщо за законом Фішера —  $F$ , якщо за законом «хі-квадрат» —  $\chi^2$  і т. п. Часто за назвою закону розподілу цієї випадкової величини називають критерій, наприклад, критерій Стюдента, критерій Фішера, критерій «хі-квадрат» і т. п. Всі ці випадкові величини позначимо через  $K$ . Таким чином, статистичний критерій — це випадкова величина  $K$  (розподілена за відповідним законом), яка служить для перевірки нульової гіпотези [1-3].

Множина всіх можливих значень статистичного критерію ділиться на дві неперетинних підмножини. Перша підмножина містить у собі ті значення критерію, при яких основна гіпотеза відкидається. Ця підмножина називається критичною областю. Друга підмножина містить у собі ті значення критерію, при яких основна гіпотеза приймається. Значення випадкової величини, що ділить всі можливі значення статистичного критерію на зазначені підмножини, називається критичним значенням  $K_{кр}$ . Критичне значення  $K_{кр}$  дорівнює перцентилу відповідного закону розподілу, що визначається виходячи з рівня значимості.

По виду критичної області критерії бувають односторонні й двосторонні [1]. Вид критичної області визначається видом альтернативної гіпотези. Як було зазначено вище, якщо нульова гіпотеза відкидається, то приймається альтернативна. При цьому її теж потрібно формулювати. Для наочності розглянемо приклад.

Нехай у результаті експерименту була отримана оцінка середнього  $M$ . З теоретичних даних відомо, що це значення повинне дорівнювати  $M_0$ . Формулюємо нульову гіпотезу як твердження про те, що немає відмінностей між отриманою оцінкою й теоретичним значенням середнього, тобто  $H_0: M = M_0$ . А що ж приймається у випадку, коли  $H_0$  відкидається? Очевидно, що є істотні відмінності між оцінкою й теоретичним значенням середнього, але ці відмінності

можуть бути різними: можна стверджувати, що оцінка й істинне значення середнього просто не рівні, що оцінка істотно більше істинного значення середнього, і, нарешті, що оцінка істотно менше істинного значення середнього. Таким чином, є 3 варіанти альтернативної гіпотези:

- 1)  $H_1: M \neq M_0$ ;
- 2)  $H_1: M > M_0$ ;
- 3)  $H_1: M < M_0$ .

У першому випадку мова йде про, так звану, двосторонню гіпотезу. Тобто досліднику не важливо, у яку сторону від істинного значення середнього відхилена оцінка (у більшу або меншу), тому величина помилки 1-го роду ділиться на 2 рівні частини, отже, і критична область ділиться на 2 частини. У цьому випадку і говорять про двосторонній критерій. Тоді критична область визначається парою нерівностей:  $K < K_{kp1}$ ,  $K < K_{kp2}$ , де  $K_{kp1} = K_{\alpha/2}$ ,  $K_{kp2} = K_{1-\alpha/2}$  – ліве й праве критичне значення (відповідні проценти). Якщо критичні точки симетричні щодо нуля, тобто  $|K_{\alpha/2}| = K_{1-\alpha/2}$ , то пара нерівностей об'єднується в одну нерівність  $|K| > K_{kp}$ , де  $K_{kp} = K_{1-\alpha/2}$ .

В інших двох випадках говорять про односторонню гіпотезу, і, відповідно, про односторонній критерій. При цьому розрізняють правосторонній і лівосторонній критерії, і відповідні їм критичні області. Якщо критична область визначається нерівністю  $K > K_{kp} = K_{1-\alpha}$ , то критерій правосторонній, а якщо  $K > K_{kp} = K_{\alpha}$ , то критерій лівосторонній.

### ІМОВІРНІСТЬ СПРАВЕДЛИВОСТІ НУЛЬОВОЇ ГІПОТЕЗИ

Як було відзначено вище, для перевірки статистичної гіпотези необхідно сформулювати нульову та альтернативну гіпотези і визначитися з критерієм. При цьому для перевірки справедливості нульової гіпотези необхідно знати критичне значення  $K_{kp}$ , яке вибирається за спеціальними таблицями і з яким порівнюється розрахункове значення критерію  $K$ . Для дослідника це не дуже зручно, тому всі статистичні пакети показують не тільки значення  $K$ , але й величину  $p$ . Дамо спрощене визначення  $p$ .

$P$  – це ймовірність помилково спростувати нульову гіпотезу. Інакше кажучи, за спостережуваним значенням  $K$  визначається як би розрахункова помилка 1-го роду, тобто сума ймовірностей всіх випадкових величин, які попадають у розрахункову критичну область [2]. Якщо для одностороннього критерію  $p > \alpha$ , то нульова гіпотеза справедлива, тобто між значеннями або явищами немає статистичних відмінностей. У протилежному випадку нульова гіпотеза відкидається. Наприклад, якщо необхідно довести однорідність вибірок, то повинне бути  $p > \alpha$ .

### ВИБІР СТАТИСТИЧНОГО КРИТЕРІЮ

Залежно від типу оброблюваних даних і припущень про закони розподілу досліджуваних вибірок

критерії діляться на параметричні та непараметричні [1-3].

Параметричні критерії – це статистичні критерії, для обчислення яких необхідно використовувати параметри розподілу (наприклад, середні, стандартні відхилення й т. п.). Тобто такі критерії можна використовувати тільки для кількісних ознак. При тому більшість параметричних критеріїв засновується на тому, що випадкова величина розподілена за нормальним законом розподілу.

Якщо ж ознаки якісні або не підтверджується гіпотеза про те, що кількісна ознака розподілена за нормальним законом розподілу, то необхідно використовувати непараметричні методи.

Непараметричні критерії – це статистичні критерії, для обчислення яких не потрібно знати параметри розподілу; ці критерії оперують частотами або рангами.

Дуже важливо запам'ятати, що не можна використовувати параметричні методи для якісних ознак, у тому числі й для ординальних. Потрібно добре розуміти, що якщо ознака виражена в ординальній шкалі у вигляді чисел (наприклад, ступінь прояву хвороби), то за допомогою статистичного пакета можна використовувати як непараметричний, так і параметричний критерій, хоча використання останнього є некоректним і помилковим. Справа в тому, що пакет оперує числами, не враховуючи фізичного змісту цих чисел, тому вибір методу повністю лежить на відповідальності дослідника.

Треба відзначити, що завжди можна кількісну шкалу представити у вигляді ординальної, ординальну шкалу у вигляді номінальної. Але не можна перекласти номінальну шкалу в ординальну, а ординальну шкалу в кількісну. Тобто переходить від більш «сильних» шкал до менш «сильних» можна, а навпаки не можна.

Такий перехід необхідний, коли, наприклад, потрібно перевірити наявність зв'язків між кількісною і якісною ознакою. У цьому випадку кількісну ознаку доводиться переводити в якісну шкалу і застосовувати для обробки непараметричні методи.

### ВИСНОВКИ

На закінчення хотілося б відзначити, що в даній роботі розглянута лише мала частина питань, яких торкається математична статистика. На жаль, у рамках статті неможливо розглянути всі нюанси статистичної обробки даних у наукових дослідженнях. Але розглянуті питання дуже важливі для розуміння принципів, логіки статистичної обробки медичних і медико-біологічних даних. Більш детальне вивчення питань медико-біологічної статистики рекомендуємо почати із книг і посібників, наведених у списку літератури до даної статті.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1999. – 459 с.
2. Петри А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин. – М. : Гэотар-Мед, 2003. – 144 с.
3. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера. 2006. – 312 с.

Филатова А. Е.

**ПРИМЕНЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ СТАТИСТИКИ В МЕДИЦИНСКИХ И МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ**

**Резюме.** В данной статье рассматриваются основные понятия теории математической статистики, необходимые для уяснения логики статистического анализа медицинских и медико-биологических данных в научных исследованиях. В работе рассмотрены типы данных, используемые в исследованиях, основные понятия описательной статистики, проверка статистических гипотез, а также показаны типичные ошибки статистической обработки и ее описания, встречающиеся в научных медицинских и медико-биологических статьях.

**Ключевые слова:** математическая статистика, типы данных, описательная

FILATOVA A. E.

**THE APPLICATION OF MATHEMATICAL STATISTICS IN MEDICAL AND BIOMEDICAL SCIENTIFIC RESEARCHES**

**Summary.** In this paper we review basic concepts of the mathematical statistics theory which are essential for understanding the logic of the statistical analysis of medical and biological research data.

**We discuss** frequently used data types, the basic concepts of descriptive statistics, and statistical hypothesis testing. In addition we describe typical errors of statistical analysis and its description occurring in scientific medical and biological papers.

**Key words:** mathematical statistics, data types, descriptive statistics, statistical hypothesis.

ШТАНДЕЛЬ С. А.<sup>2</sup>, ХАЗИЕВ В. В.<sup>2</sup>, ДУБОВИК В. Н.<sup>2</sup>, СВЕТЛОВА-КОВАЛЕНКО Е. А.<sup>2</sup><sup>1</sup>Харьковский специализированный медико-генетический центр, Украинский институт клинической генетики Харьковского национального медицинского университета, г. Харьков, Украина<sup>2</sup>ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины» г. Харьков, Украина

## ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Резюме.** На клинично-генеалогических данных о 99 больных раком щитовидной железы и 177 больных узловым зобом, и их родственниках 1 степени родства проведено исследование генетической детерминации заболевания. Результаты генетического анализа выявили соответствие наследования рака щитовидной железы параметрам полигенной пороговой модели D.Falconer'a. Результаты компонентного разложения показали значимость генетических факторов в детерминации заболевания и позволили предположить наличие межлокусного и межallelного взаимодействий в системе его генетического контроля. Выявлена генетическая самостоятельность рака щитовидной железы и узлового зоба, показано, что доля общих генов в системах генетического контроля этих заболеваний составляет 62,6 %.

### ВВЕДЕНИЕ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является самой распространенной злокачественной опухолью эндокринных желез. Существенное влияние на онкологическую заболеваемость оказывает радиационный фактор [6, 12]. В структуре злокачественных опухолей различных локализаций РЩЖ составляет 0,4-3,0 %. По некоторым данным, до 1/3 женщин старше 30-ти лет имеют те или иные очаговые изменения в ткани щитовидной железы (ЩЖ). Среди лиц с узловым зобом (УЗ) РЩЖ выявляется в 20,0 % случаев, а в детском и подростковом возрасте эта цифра достигает 52,1 % [7]. РЩЖ – злокачественная опухоль с различными вариантами клинического течения. Ему свойственно определенное разнообразие гистологических вариантов с медленным прогрессированием при высококодифференцированных карциномах и агрессивным течением при анапластической карциноме [10]. Среди всех форм РЩЖ наиболее часто встречается папиллярный рак ЩЖ (ПРЩЖ) – свыше 70,0 %, далее идет фолликулярный РЩЖ – около 20,0 %, медуллярный РЩЖ – около 3,0 % и анапластический РЩЖ – около 2,0 % [6].

В настоящее время общепринятым считается то, что в основе злокачественных новообразований лежат повреждения генетического аппарата в соматических клетках, делающие эти клетки чувствительными к воздействию внешнесредовых канцерогенных факторов, способных активизировать процесс малигнизации. Гены, ответственные за трансформацию, – это нормальные клеточные гены, участвующие в контроле деления, роста и дифференцировке клеток, но изменение этих генов, в конечном счете, приводит к неконтролируемому делению клетки. Было показано, что в семьях, где уже выявлялся РЩЖ, риск его возникновения в 8,6 раз был выше, чем в контрольной группе [2]. К настоящему

моменту показано семейное накопление РЩЖ среди родственников 1-й степени родства [18]. Максимальный риск развития РЩЖ отмечен при наличии этого заболевания у обоих родителей [22]. Наследственный характер РЩЖ подтверждался и данными близнецового анализа [2]. Также отмечено существование и так называемых «раковых семей», когда наряду с опухолями молочных желез, кишечника, желудка, эндометрия и т.д. у нескольких членов одной семьи выявлялся тот или иной вид РЩЖ [19]. В большинстве описанных семейных случаях папиллярного РЩЖ обнаруживалась ассоциация с аутосомно-доминантным наследованием какого-то гена с низкой пенетрантностью. На самом деле, наиболее вероятно речь идет о сложном взаимодействии генетической составляющей заболевания, а также взаимодействии генотипа и факторов окружающей среды [14]. В настоящее время ведется активный поиск локализации генов-кандидатов семейных форм РЩЖ. До настоящего времени отсутствует единое мнение о целесообразности активного обследования ближайших родственников больных раком щитовидной железы. Согласно имеющимся данным риск развития рака или доброкачественных заболеваний щитовидной железы у членов семьи аналогичен или несколько превышает популяционный [11].

В настоящее время общепринятым считается то, что в основе злокачественных новообразований лежат повреждения генетического аппарата в соматических клетках, делающие эти клетки чувствительными к воздействию внешнесредовых канцерогенных факторов, способных активизировать процесс малигнизации. Гены, ответственные за трансформацию, – это нормальные клеточные гены, участвующие в контроле деления, роста и дифференцировке клеток, но изменение этих генов, в конечном счете, приводит к неконтролируемому делению клетки. Было показа-

Характеристика обследованных больных

Патология	Количество обследованных больных			Средний возраст начала заболевания ( $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ )			Средний возраст пробанда ( $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ )		
	Мужчины	Женщины	Всего	Мужчины	Женщины	Всего	Мужчины	Женщины	Всего
РЩЖ	9	90	99	39,33±5,99	43,11±1,25	42,77 ± 1,25	51,3 ± 6,00	47,72 ± 3855	48,32 ± 1,48
УЗ	18	159	177	48,69± 3,04	43,41± 1,14	44,16± 1,09	51,53±2,15	50,93±1,03	51,17± 0,87

но, что в семьях, где уже выявлялся РЩЖ, риск его возникновения в 8,6 раз был выше, чем в контрольной группе [2]. Первый генетический дефект, развивающийся при папиллярном РЩЖ — перестановка RET/PTC — известен с 1990 года [15, 16]. Ген *RET* кодирует экспрессирующийся в нейроэндокринных клетках рецептор тирозинкиназы для фактора роста, происходящего из глиальных клеток [17, 20].

На сегодняшний день показано влияние средовых факторов на развитие РЩЖ, известны некоторые генетические нарушения, приводящие к развитию РЩЖ. Однако до настоящего времени не проводилось генетического анализа наследственной предрасположенности к РЩЖ и отсутствуют адекватный модели наследования этого заболевания.

Целью настоящего исследования было изучение наследственной предрасположенности к РЩЖ.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сбор генеалогического материала проводился методом единичной регистрации, согласно требованиям Комитета экспертов ВОЗ [5]. Были обследованы 99 пробандов с РЩЖ и 177 больных УЗ, находившихся на лечении в клинике ГУ «Института проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины». Характеристики обследованных больных представлены в табл. 1. Фенотипы родственников устанавливались путем анкетирования и обследования врачами клиники. Накопленная популяционная частота РЩЖ в Харьковской области рассчитывалась согласно [4] на основании сведений о возрасте начала заболевания и возрасте пробанда, содержащихся в 590 историях болезни, имеющих в районных поликлиниках, а также сведений об общей численности населения области [8]. Выборка формировалась по первичному обращению в период 2006 г. Генетический анализ проводился при помощи последовательного тестирования моногенной менделевской [13] и полигенной с пороговым эффектом (D.Falconer'a) моделей наследования [1, 3, 9]. Исследование генетической гетерогенности заболевания проводилось путем тестирования модели Ch.Smith'a [21].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные данные, послужившие основой для генетического анализа представлены в табл. 2. Частоты больных среди родственников первой и второй степени родства указывают на семейное накопление РЩЖ. Тестирование моногенной менделевской мо-

дели наследования показало несоответствие фактического распределения больных среди sibсов при всех типах браков теоретически ожидаемому ( $t < 0,001$ ) для моногенной аутосомно-рецессивной модели наследования для всех изучаемых патологий (табл. 3). Аутосомно-доминантная модель отвергалась из-за наличия больных потомков у здоровых родителей. В связи с этим определение значимости генетических и средовых факторов в детерминации РЩЖ было проведено по методу D.Falconer'a для полигенной пороговой модели наследования. В рамках этой модели из всех возможных решений в качестве адекватного принимался вариант решения, в котором присутствовала аддитивная компонента, и отсутствовали отрицательные значения других компонент.

Таблица 2

Частота РЩЖ среди родственников пробандов и в популяции

Класс родственников	Общее количество	Больные РЩЖ	
		Абс.	( $x \pm S_x$ ), %
Сибсы	139	4	2,88±1,42
Родители	197	5	2,54±0,71
Дети	145	0	0,00±0,83
Родители + дети	342	6	1,75±0,71
Деды (бабки)	143	2	1,40±0,99
Дяди (тетки)	368	1	0,27±0,27
Родственники 1 та 2 степени родства	847	12	1,65±0,44
Популяция	0,06 %		

Таблица 3

Сегрегационный анализ РЩЖ

Тип брака у родителей	Количество семей	Сегрегационная частота		Стандартное отклонение ( $\delta$ )	Достоверность различий (P)
		Ожидаемая	Наблюдаемая		
3 x 3	68	0,25	0,035	0,001	< 0,001
3 x Б	1	0,50	0,330	0,271	> 0,05

Примечание: 1. 3 — здоровый; 2. Б — больной.

Для расчета коэффициентов корреляции между родственниками нами были получены по возрастные оценки популяционной частоты (табл. 4). Накопленная популяционная частота РЩЖ в Харьковской области составила 0,065 %.

Для разложения общей фенотипической дисперсии подверженности заболеванию были получены коэффициенты корреляции между родственниками (табл. 5). Коэффициент корреляции в парах «пробанд-родитель» были ниже, чем соответствующие показатели в sibсовых парах. Это может свидетель-

ствовать о наличии нелинейных межallelельных взаимодействий для рассматриваемого заболевания.

Таблица 4

**Популяционная частота РЦЖ в разных возрастных группах в популяции Харьковской области**

Возрастная группа, годы	Популяционная частота, %
0-9	0,000006
10-19	0,000899
20-29	0,00538
30-39	0,00712
40-49	0,01953
50-59	0,02961
60-69	0,05109
70-79	0,062935
80 и ст.	0,065137

Таблица 5

**Коэффициенты корреляции между родственниками**

Класс родственников	Коэффициент корреляции
Сибсы	0,493 ± 0,062
Родители	0,409 ± 0,054
Родители + дети	0,331 ± 0,056

Подход к изучению признаков с растянутым возрастом манифестации состоит в учете влияния возрастного фактора при разложении общей (для всей популяции) фенотипической дисперсии подверженности при составлении набора исходных данных по классам родственников, являющихся основой для разложения и интерпретации получаемых результатов. При этом необходимо учитывать способность систематического влияния возрастного фактора на ковариации между родственниками: завышать их при рассмотрении старших родственников пробанда и занижать при рассмотрении младших. В связи с этим целесообразно включать в набор исходных данных классы родственников, идентичных с генетической точки зрения, но различных по возрасту, элиминируя таким образом систематичность влияния возраста на ковариацию. Полученные результаты показывают, что при наборе исходных данных о классах родственников, идентичных с генетической точки зрения (родители и дети пробандов), возрастной фактор почти в полтора раза уменьшает ковариации в объединенной группе «пробанд — родители+дети» по сравнению с группами «пробанд — родитель» (таблица 5). При проведении компонентного анализа использованы данные о сибсах и родителях, что давало примерно одинаковое завышение всех коэффициентов корреляции и позволяло в определенной степени скорректировать искажения, вызванные влиянием возраста.

Были получены оценки наследуемости «в узком смысле», свидетельствующие о существовании влияния генетических факторов в формировании РЦЖ (табл. 6). Для уточнения характера взаимодействия участвующих в генетической детерминации факторов помимо аддитивной компоненты  $G_A$ , была проведена оценка генетической доминантной ком-

поненты  $G_D$ , соответствующей эффектам доминирования, а также средовой составляющей  $E$ .

Таблица 6

**Компонентное разложение фенотипической дисперсии**

Показатель	% ± m%
Коэффициент наследуемости ( $G_A$ )	81,8 ± 10,8
Доминантная компонента ( $G_D$ )	10,0 ± 32,89
Генетическая составляющая ( $G$ )	91,8
Средовая составляющая ( $E$ )	8,2

При разложении общей фенотипической дисперсии подверженности к РЦЖ с использованием данных о родителях и сибсах подходящим оказалось решение, включающее оценки  $G_A = (81,8 \pm 10,8) \%$  и  $G_D = (10,0 \pm 32,89) \%$ . Оценка  $G_A$  в данном решении могла быть теоретически завышена за счет входящих в нее оценки эпистатической генетической компоненты и удвоенной оценки систематической систематической средовой компоненты «общего дома». Оценка доминантной компоненты, также имеющей большую ошибку, могла быть завышена за счет теоретически входящей в нее учетверенной оценки систематической средовой компоненты, определяемой факторами принадлежности к одному поколению. Влияние таких факторов может быть несущественным, либо отсутствовать вообще, однако, не располагая данными по этому вопросу, полностью отвергнуть их существование нельзя.

Полученные результаты позволяют предполагать наличие нелинейных генетических эффектов, в частности и эффектов взаимодействия генов (завышенная за счет  $\frac{1}{2}$  оценки эпистатической генетической компоненты аддитивная компонента), что можно рассматривать как указание на отклонение от аддитивного взаимодействия факторов, существовании межлокусного взаимодействия и вероятном влиянии ограниченного числа генов с выраженным эффектом в детерминации РЦЖ. Таким образом, помимо того, что в детерминации этого заболевания генетические факторы играют существенную роль, следует отметить и существование нелинейных межallelельных взаимодействий в системе генетического контроля заболевания (существование  $G_D$ ).

Полученные данные о полигенном наследовании заболевания согласуются с уже имеющимися в литературе сведениями о генах, участвующих в системе генетического контроля РЦЖ [2].

Учитывая то, что наличие у большого УЗ является фактором риска развития РЦЖ, нами было проведено исследование взаимосвязи между подверженностями к РЦЖ и УЗ, для чего была тестирована модель Ch.Smith'a. Эта модель применяется для выяснения генетической гетерогенности клинических форм исследуемого заболевания, в случае, если показано его полигенное наследование, параметры которого описывает пороговая модель D.Falconer'a. Результатом тестирования этой модели является



получение на основе прямых и перекрестных коэффициентов корреляции в парах «пробанд-родитель» коэффициента «генетического сродства»  $r_G$ , величина которого показывает долю общих генов, участвующих в системах генетического контроля изучаемых заболеваний [21]. При значениях  $r_G$ , стремящихся к единице, заболевание считается генетически однородным (практически все гены общие), при низких значениях  $r_G$  (менее 0,70), исследуемые заболевания считаются генетически самостоятельными, хотя и имеющими определенную долю общих генов.

При возможном отклонении от чисто аддитивного наследования (что было показано выше), исследование взаимосвязей между подверженностями к РЩЖ и УЗ проводилось с использованием данных о родителях, что давало систематическое завышение прямых и перекрестных коэффициентов корреляции, однако, их использование было оправданным, так как оценка основного параметра модели Ch.Smith'a – генетической корреляции между двумя, исходно полагаемыми различными, подверженностями ( $r_G$ ) мало зависит от подобных искажений, ввиду того, что прямые и перекрестные корреляции, служащие для ее вычисления, завышаются в равной степени. Невысокие значения коэффициентов корреляции между подверженностями ( $r_G = 62,60 \pm 19,50 \%$ ) (табл. 7) к исследуемым заболеваниям указывают на их генетическую самостоятельность, хотя и демонстрируют, что их подверженности перекрываются.

Таблица 7

Анализ взаимосвязи между подверженностями к РЩЖ и УЗ

Форма заболевания у пробанда	Форма заболевания у родителей			Наследуемость, %	Коэффициенты корреляции между подверженностями ( $r_G$ )
	РЩЖ	УЗ	Всего		
РЩЖ	5	4	197	81,80	РЩЖ – УЗ $r_G = 0,626 \pm 0,195$
УЗ	3	12	352	68,40	

### ВЫВОДЫ

Проведенный генетический анализ показал соответствие наследования РЩЖ параметрам полигенной пороговой модели D.Falconer'a, выявил существенную роль генетических факторов в формировании заболевания (генетическая составляющая – 91,8 %), позволил предположить наличие нелинейных генетических (межаллельных и межлокусных) эффектов в его детерминации.

Подтверждена генетическая самостоятельность РЩЖ и УЗ, при этом доля общих генов в системах генетического контроля этих заболеваний составляет 62,6 %.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Исследование генетической детерминации ревматоидного артрита / Беневоленская Л.И., Финогонова С.А., Алексева Л.И и др. // Генетика. 1991. Т. 27. № 2. С.335-339.

2. Генетические аспекты рака щитовидной железы / Р.Ф.Гарькавцева, Т.Ф.Казубская, И.Е.Лиснянский и др. // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48, № 4. – С. 16-20.

3. Генетический анализ структуры предрасположенности к сахарному диабету. Сообщение II. Распространенность, заболеваемость и наследуемость сахарного диабета / Керими Н.Б., Сергеев А.С., Мазовецкий А.Г. и др. // Генетика. 1984. Т. 20. № 1. С. 166-176.

4. Медико-генетическое консультирование родственников больных сахарным диабетом 1 типа / Кураева Т.Л., Сергеев А.С., Мазовецкий А.Г., Королева А.Г. // Проблемы эндокринологии. 1991. Т. 37. № 2. С. 14-17.

5. Методология семейных исследований генетических факторов. // Доклад научной группы ВОЗ. Серия техн. докл. ВОЗ № 466. 1972. С.5-11.

6. Рак щитовидной железы (профилактика, заболеваемость) / А.Е.Океанов, М.А.Анкудович, С.А.Ванагель // Тез. Докладов Межгосударственного симпозиума. – СПб, 1994. – С. 72-74.

7. Подвязников С.О. Рак щитовидной железы // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т. 6, № 10. – Режим доступа к журналу: <http://www.rmj.ru/main.htm/rmj/t6/n10/8.ht>.

8. Тронько М.Д., Чернобров А.Д. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2011 рік. Київ, 2012. 30 табл.

9. Фальконер Д.С. Введение в генетику количественных признаков.- М.: Агропромиздат, 1985. 486 с.

10. Шах Д.П. Органозберігаючий хірургічний підхід до лікування раку щитоподібної залози // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2003. - № 3(4). – С. 81-82.

11. Шлумбергер М. Наследственные формы рака щитовидной железы // Thyroid international. – 2000. - № 4. - [www.voed.ru/nasl\\_form\\_sh\\_zhel\\_cancer.htm](http://www.voed.ru/nasl_form_sh_zhel_cancer.htm).

12. Яйцев С.В., Привалов В.А. Распространенность рака щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48. - № 4. – С. 13-16.

13. Wald J. Статистические методы, применяемые в генетике человека / Проблемы медицинской генетики. М.: Медицина. 1970. С.130-154.

14. Two families with an autosomal dominant inheritance pattern for papillary carcinoma of the thyroid / Burgess J.R., Duffield A., Wilkinson S.J., et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol. 82. – P. 345-348.

15. A new oncogene in human thyroid papillary carcinomas and their lymph-nodal metastases / A.Fusco, M.Grieco, M.Santoro et al. // Nature. – 1987. – Vol. 328. – P. 170-172.

16. PTC is a novel rearranged form of the ret proto-oncogene and is frequently detected in vivo in human thyroid papillary carcinomas / M.Grieco, M.Santoro,

- M.T.Berlingieri et al. // Cell. — 1990. — Vol. 60. — P. 557-563.
17. Jhiang S.M. The RET proto-oncogene in human cancers // Oncogene. — 2000. — Vol. 19. — P. 5590-5597.
18. Familial occurrence of differentiated (non-medullary) thyroid cancer / Nemeč J., Soumar J., Zamrazil V., et al. // Oncology. — 1975. — Vol. 32, № 3-4. — P. 151-157.
19. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients / Nishisho I., Nakamura Y., Miyoshi Y., et al. // Science. — 1991. — Vol. 253. — P. 665-669.
20. Minireview: RET: normal and abnormal functions / M.Santoro, R.M.Melillo, F.Carlomagno et al. // Endocrinology. — 2004. — Vol. 145. — P. 5448-5451.
21. Smith Ch. Statistical resolution of genetic heterogeneity in familial diseases.// Ann. Human Genet.-1976.-V. 39.-P.281-291.
22. Sturgeron C., Clark O.H. Familial Nonmedullary Thyroid Cancer // Thyroid. — 2005. — Vol. 15, № 6. — P. 588-593.

ГРЕЧАНИНА О. Я., ШТАНДЕЛЬ С. А., ХАЗІЄВ В. В., ДУБОВИК В. М., СВІТЛОВА-КОВАЛЕНКО О. О.

### ГЕНЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ РАКА ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

**Резюме.** На клініко-генеалогічних даних про 99 хворих на рак щитоподібної залози та 177 осіб із вузловим зобом, та їх родичів I ступеня споріднення проведено дослідження генетичної детермінації рака щитоподібної залози. Результати генетичного аналізу визначили відповідність успадкування рака щитоподібної залози параметрам полігенної моделі D.Falconer'a. Результати компонентного аналізу показали значущість генетичних факторів у детермінації захворювання та дозволили припустити наявність міжлокусної та міжалельної взаємодії у системі його генетичного контролю. Виявлена генетична самостійність рака щитоподібної залози та вузлового зоба, показано, що частка загальних генів в системах генетичного контролю цих захворювань складає 62,6%.

GRECHANINA E. YA., SHTANDEL S. A., KHAZIEV V. V., DUBOVIK V. N., SVETLOVA-KOVALENKO YE. A.

### THYROID CANCER GENETIC ANALYSIS

**Summary.** On the genealogical data about 99 thyroid cancer and 177 nodal goiter patients and their 1<sup>st</sup> degree relatives the genetic determination study of thyroid cancer was done. It has been shown, that the thyroid cancer distribution in the population and families may well be described by means of a variants polygene model with essential influence of the major genes. Results of componental decomposition have shown the importance role of genetic factors in determination of disease and have allowed to assume the presence of interloci and interallele interactions in system of its genetic control. Genetic independence of the thyroid cancer and nodal goiter is revealed, is shown, that the quantity of the common genes in systems of the genetic control of these diseases consist 62,6 %.

Жадан И. А., Бабаджанян Е. Н., Ромадина О. В., Яковенко Е. А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

## ПРЕНАТАЛЬНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА РЕДКИХ АНОМАЛИЙ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

**Резюме.** В статье показана важность ультразвукового исследования при многоплодной беременности. Эхографическое определение хориальности и зиготности при двойне дает возможность выбора оптимальной акушерской тактики при антенатальной гибели или выявлении редких врожденных пороков развития у одного из плодов.

**Ключевые слова:** редкие заболевания, врожденные пороки развития, многоплодная беременность, пренатальная ультразвуковая диагностика.

### ВВЕДЕНИЕ

За последние 20 лет число многоплодных беременностей (МБ) увеличилось на 50 %, а удельный вес врожденных пороков развития (ВПР) при многоплодной беременности составил 4 % (на 27 % выше в сравнении с беременностью одним плодом). Увеличение количества многоплодных беременностей связано, с одной стороны, с развитием вспомогательных репродуктивных технологий, с другой стороны, с увеличением числа возрастных беременных. По данным [7] при переносе единственного эмбриона при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) риск ВПР у плода снижается, о чем желательнее информировать семью при планировании ЭКО.

Существует расхождение между количеством двоен, выявленных при УЗИ в первом триместре, и числом родившихся близнецов. Это связано с анэмбрионией одного из плодных яиц (по мере прогрессирования беременности плодное яйцо подвергается постепенной резорбции), гибелью одного из эмбрионов (визуализируется до исчезновения жидкости в плодном яйце) [2, 3]. Ошибочный диагноз двойни может быть поставлен при ретрохориальной гематоме, втутриматочной перегородке, добавочном роге матки и пр. Точный диагноз многоплодной беременности возможен после 10 недель беременности, когда исключены вышеизложенные осложнения и факторы.

Беременные с многоплодными беременностями относятся к группе повышенного риска перинатальных осложнений: уровень перинатальной смертности выше в 5 раз, внутриутробной гибели — в 4 раза, неонатальной смертности — в 6 раз, в 3-7 раз увеличивается частота рождения детей с детским церебральным параличом [1, 3].

При многоплодной беременности повышается вероятность осложнений после применения инвазивных методов пренатальной диагностики: риск самопроизвольного аборта после амниоцентеза составляет 3 % (в 5 раз выше, чем при одноплодной беременности), после биопсии хориона — 4 %. При

монохориальной двойне риск перинатальных осложнений выше, чем при дихориальной [6].

Ультразвуковая диагностика (УЗД) при многоплодной беременности дает возможность оценить физическое развитие плодов, выявить задержку развития одного из плодов при их диссоциированном развитии, определить ВПР, антенатальную гибель плода [4].

Эхография позволяет определить количество плацент, их структуру, расположение. Определение количества плацент является не сложным при их расположении на разных стенках матки и вызывает затруднения при расположении на одной из стенок. В этом случае для определения хориальности двойни большое значение имеет изучение плацентарной ткани в области амниотической перегородки: при дихориальной отмечается лямбдовидная форма плацентарной ткани, при монохориальной этот признак отсутствует [4, 5].

Важным является определение типа плацентации (моно- или дихориальная) при антенатальной гибели одного из плодов: при монохориальной двойне до 28 недель целесообразным является прерывание беременности, после 28 недель — показанием к досрочному родоразрешению, чтобы уменьшить длительность и степень неблагоприятного воздействия погибшего плода на живого, при дихориальной двойне акушерская тактика остается стандартной [4, 6].

Диссоциированное развитие является одним из проявлений фето-фетального трансфузионного синдрома (ФФТС), который встречается при монохориальной двойне и характеризуется наличием общих сосудистых анастомозов, приводящих к патологическому шунтированию крови от одного плода к другому. Один плод становится донором, у него определяется задержка развития, анемия, маловодие [4]. У плода-реципиента может отмечаться многоводие, водянка, обусловленная сердечной недостаточностью.

В случае диссоциированного развития плодов их массы различаются более, чем на 10-15 % от массы

большого плода или разница в весе составляет 500 г и больше. Разница размеров КТР у плодов в 8 недель 3 мм свидетельствует о потенциальном развитии ФФТС. При дихориальных двойнях различие размеров может быть связано с генетическими дефектами или ранним нарушением плацентации. Ультразвуковым признаком диссоциированного развития плодов во втором триместре является различие в размерах среднего диаметра живота более 20 мм, но более достоверным признаком считают обнаружение маловодия и наличие патологических кривых скоростей кровотока в артерии пуповины при доплерографии (Рис. 1).

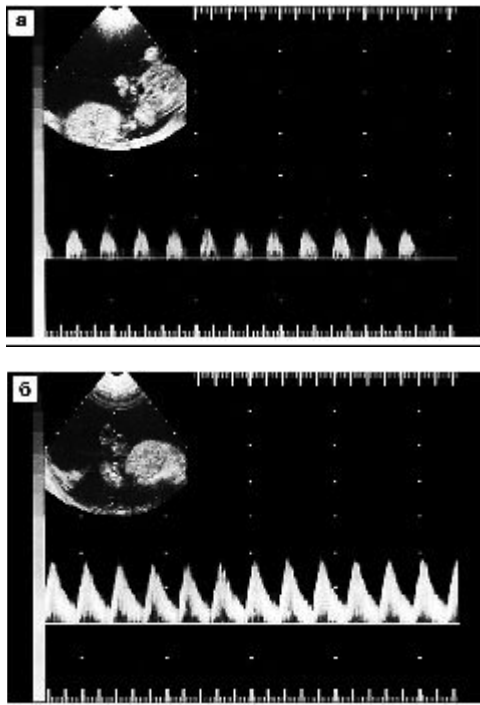


Рис. 1. Нулевая скорость кровотока у плода при фето-фетальном трансфузионном синдроме

Выявление диссоциированного развития плодов требует динамического эхографического наблюдения с интервалом 2-3 недели начиная со второй половины беременности. Для лечения ФФТС применяется фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов плаценты в сроке беременности 16-25 недель.

Пренатальное определение зиготности близнецов имеет значение при выявлении ВПР у одного из них для выбора акушерской тактики: при монозиготной двойне показано прерывание беременности, при дизиготной возможно ее пролонгирование. Эхографическими признаками, характеризующими зиготность плодов, являются количество плацент и амниотических полостей, пол, наличие фето-фетального трансфузионного синдрома, перекручивание пуповин, сросшиеся близнецы. Дизиготную беременность от монозиготной отличает разнополость плодов. Монозиготную от дизиготной - наличие одной плаценты,

одной амниотической полости, фето-фетального трансфузионного синдрома, перекручивания пуповин, сросшихся близнецов.

Беременная С., 28 лет, обратилась в связи с выявленной патологией у одного плода из двойни (тератома копчика) в сроке беременности 31-32 недели. При эхографии определена двойня (монохориальная, диамниотическая). Биометрические показатели плодов соответствовали сроку беременности. У второго плода определена крестцово-копчиковая тератома с преобладанием жидкостных изменений размерами 82 × 81 мм (Рис. 2). Других отклонений в развитии плодов выявлено не было. Оба плода мужского пола. Была определена адекватная тактика родоразрешения. В сроке беременности 37 недель произошли роды путем кесарева сечения, вес первого плода – 2400,0, второго – 2350,0. Второй плод переведен в первую клиническую детскую больницу, где произведена операция удаления крестцово-копчиковой тератомы. В настоящее время дети в возрасте одного года, их психофизическое развитие соответствует возрасту.

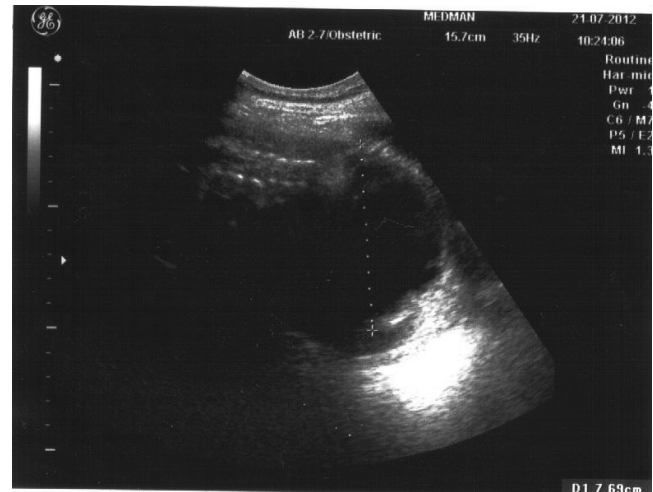


Рис. 2. Беременность 31-32 недели. Двойня (монохориальная, диамниотическая). Крестцово-копчиковая тератома у второго плода

Беременная И., 29 лет, обратилась в связи с беременностью в сроке 11-12 недель. Беременность наступила путем экстракорпорального оплодотворения, показанием к которому явилось вторичное бесплодие. Первая беременность – правосторонняя внематочная. Данная беременность протекала на фоне раннего гестоза. Оценка фенотипа супругов показала наличие признаков соединительнотканной дисплазии у беременной. При проведении скрининга диагностирована двойня (дихориальная, диамниотическая) (рис. 3).

У первого плода ультразвуковых признаков хромосомной патологии выявлено не было. У второго плода отмечено уменьшение размеров КТР на 2 мм (45 и 43 мм соответственно), кистозная лимфангиома шеи 15 × 8 мм, отек кожи 1-2 мм (рис. 4).



Рис. 3. Беременность 12 недель. Лямбдовидная плацента при дихориальной плацентации.



Рис. 4. Беременность 12 недель. Двойня (дихориальная, диамниотическая). Кистозная лимфангиома шеи и отек кожи у второго плода

Лицевой угол составил 81 %, трикуспидальная регургитация и реверсный кровоток в венозном протоке не отмечались. Супруги приняли решение донашивать беременность. В сроке 15 недель показатели первого плода соответствовали нормативам. Второго плода по биометрии соответствовал 14 неделям, определялась кистозная лимфангиома шеи 32×31 мм, отек кожи 2,9 мм, адинамия, ЧСС 70 – 90 уд/мин, реверсный кровоток в венозном протоке. В сроке 19

недель беременности у первого плода данные второго УЗ анатомического скрининга без особенностей, отмечена антенатальная гибель второго плода в сроке 15 недель. Учитывая одинаковый пол плодов (женский), было рекомендовано применение инвазивных методов пренатальной диагностики, от которой супруги отказались. В настоящее время срок беременности 22–23 недели, беременная находится под наблюдением в условиях стационара.

### ВЫВОДЫ

Ультразвуковое исследование при многоплодной беременности имеет большое значение, т. к. позволяет определить тип плацентации (моно- и дихориальный) при антенатальной гибели одного из плодов для определения адекватной тактики ведения беременности. Особенно важным является УЗ исследование для определения зиготности плодов при выявлении ВПР у одного из них, т. к. от этого зависит выбор акушерской тактики – пролонгирование беременности или элиминация.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бочков Н. П., Вклад генетических факторов в перинатальную патологию и детскую смертность / Н. П. Бочков, Г. И. Лазюк // Вестник АМН СССР. – 1991. – № 5. – С. 11-13.
2. Гречанина Е. Я. Пренатальное исследование и профилактика структурных аномалий плода: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. – Москва, 1990. – 65с.
3. Гречанина О. Я. Катастрофы перинатального периода. / О. Я. Гречанина // Ультразвукова перинатальна діагностика. – 2001. – № 14. – С. 12-31.
4. Митьков Н. В. Атлас ультразвуковой диагностики / Н. В. Митьков – М. : Издательский дом Видар – 2005. – 189 с.
5. Медведев М. В. Пренатальная эхография: дифференциальный диагноз и прогноз / М. В. Медведев // Реальное время. – 2012. – 480 с.
6. Некрасова Е. С. Многоплодная беременность / Е. С. Некрасова // Реальное время. – 2009. – 144 с.
7. Харкевич О. Н., Семенчук В. Л. Проблемы многоплодной беременности: современные подходы к решению / О. Н. Харкевич, В. Л. Семенчук // Медицинские новости. – 2009. – № 14. – С. 7-11

Жадан І. А., Бабаджанян Є. М., Ромадіна О. В., Яковенко О. А.

**ПРЕНАТАЛЬНА УЛЬТРАЗВУКОВА ДІАГНОСТИКА РІДКІСНИХ АНОМАЛІЙ ПРИ БАГАТОПЛІДНІЙ ВАГІТНОСТІ**

**Резюме.** У статті показана важливість ультразвукового дослідження при багатоплідній вагітності. Ехографічне визначення хоріальності та зиготності при двійні дає можливість вибору оптимальної акушерської тактики при антенатальній загибелі чи виявленні рідкісних вроджених вад розвитку у одного із плодів.

**Ключові слова:** рідкісні захворювання, багатоплідна вагітність, вроджені вади розвитку, пренатальна ультразвукова діагностика

ZHADAN I. A., BABADJANYAN YE. N., ROMADINA O. V., YAKOVENKO O. A.

**PRENATAL ULTRASOUND DIAGNOSIS OF RARE ABNORMALITIES IN MULTIPLE PREGNANCIES**

**Summary.** In article shows the importance of prenatal ultrasound diagnostics in multiple pregnancies. Determination of chorionic and zygosity in twins provides a choice of adequate obstetric tactics when an antenatal death or a rare orfanny disease in one of the fetus is detection.

**Key words:** rare disease, multiple pregnancies, congenital malformations, prenatal ultrasound diagnostics.

СЕНАТОРОВА Г. С.<sup>1</sup>, ЧАЙЧЕНКО Т. В.<sup>1</sup>, ТЕЛЬНОВА Л. Г.<sup>1</sup>, БУЖИНСЬКА Н. Р.<sup>1</sup>, ОМЕЛЬЧЕНКО О. В.<sup>1</sup>,  
ЛУТАЙ Т. В.<sup>2</sup>, ШУЛЬГА Н. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Харківський національний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 та неонатології

<sup>2</sup> КЗ ОЗ «Харківська обласна дитяча клінічна лікарня», м. Харків, Україна

## АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ВРОДЖЕНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

**Резюме.** В статті наведено оглядові дані щодо сучасних уявлень про молекулярно-генетичні основи вродженого гіпотиреозу та результати власного спостереження за останні 5 років. Матеріал проілюстрований клінічним випадком, що ретельно проаналізований з точки зору можливих патогенетичних механізмів формування встановлених розладів.

**Ключові слова:** вроджений гіпотиреоз, молекулярні основи

### ВСТУП

Вроджений гіпотиреоз – найбільш розповсюджене вроджене ендокринне захворювання, що при несвоєчасно призначеній терапії супроводжується розвитком тяжкої когнітивної дисфункції. Частота патології складає 1 випадок на 3–4 000 народжених живими. Вроджений гіпотиреоз може бути представлений агенезією щитоподібної залози (1:1800), іншими структурними дефектами або тиреоїдним дисгормоногенезом. Біля 2 % випадків тиреоїдної дисгенезії є сімейними [2].

Як тиреоїдний дисгенез, так і дисгормоногенез виникають внаслідок вроджених помилок метаболізму, які, в переважній більшості, є аутосомнорецесивними. Ген, що асоціюється з несиндромальними дисгенезом – ТТГ рецептора, з синдромним – порушення транскрипції факторів TTF1, TTF2, PAX8, G<sub>s</sub> [9].

Дисгормоногенез, в свою чергу, асоціюється з генами тиреоїдної пероксидази, тиреоглобіліну, натрію йодиду симпортеру, пендріну, що є чинниками дефектів йодного транспорту (пероксидації), дейодинізації, синтезу тиреоглобуліну.

Окремої уваги потребують пацієнти із синдромальною патологією, в яких гіпотиреоз є однією із складових. Так, в пацієнтів з Синдромом Дауна гіпотиреоз є найбільш розповсюдженою ендокринною патологією. Вроджений гіпотиреоз зустрічається в них у 5 разів частіше, ніж в популяції, а до 15 річного віку 15 % хворих стають гіпотиреоїдними [8]. Синдром Пендрета (7-10 : 100 000) представляє собою гіпотиреоїдний зоб з сенсоневральною глухотою внаслідок редукції органіфікації йоду, що спричинене мутацією гену PDS, що кодує пендріновий білок та йодид/хлоридний транспорт.

Незважаючи на значні успіхи молекулярно-генетичної тиреології, у більшості пацієнтів з вродженим гіпотиреозом, конкретні молекулярно-генетичні дефекти невідомі. До того ж відсутня ко-

ректна статистика щодо синдромальних та інших асоціацій у пацієнтів з вродженим гіпотиреозом на сучасному етапі.

**Мета** – вдосконалення діагностики гіпотиреоз-асоційованих вроджених дефектів метаболізму шляхом встановлення варіантів клінічної презентації вродженого гіпотиреозу.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 12 дітей у віці від 1 місяця до 2,5 років, що надійшли в харківський обласний дитячий ендокринологічний центр з приводу вродженого гіпотиреозу за період з 2008 по 2013 рік. Серед обстежених 4 хлопчики та 8 дівчат. Проаналізовано результати ехоскопії щитоподібної залози, тиреоїдного статусу: тиреотропний гормон (ТТГ), тироксин вільний (Т4в.), антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТТПО), дані молекулярно-генетичного обстеження.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

6 дітей (50 %) були народжені від недоношеної вагітності, загальний середній гестаційний вік склав 36,3±1,1 тижні. Маса при народженні в усіх обстежених відповідала 50-75 перцентильному коридору для конкретного гестаційного віку.

Фізичний розвиток дітей, що надходили у віці до 6 місяців, відповідав значенням, типовим для ± 1,5 стандартного відхилення (СВ) від медіани, в той час, як діти в яких гіпотиреоз було діагностовано після 1 року демонстрували затримку за показниками зросту – 1,8±0,35 СВ та відносний надлишок маси (ІМТ = + 2,3±0,73 СВ) з абдомінальним жиророзподілом.

Під час загального огляду ознаки системної дисплазії сполучної тканини були наявні в усіх дітей, але виразність їх була різною. Так у 3 дітей (25 %) були присутні множинні структурні функціонально значущі аномалії внутрішніх органів, в структурі

яких також була гіпоплазія щитоподібної залози поряд з вродженими вадами серця, ЦНС, органів ШКТ.

За значеннями тиреоїдного статусу суттєвої різниці в концентрації вільного тироксину в крові зареєстровано не було, тоді як показники ТТГ звернули на себе увагу. А саме, утворилося 2 основні групи: 1-ша (7 дітей, 58,3 %) – з рівнем ТТГ в межах 10 – 25 мкМО/мл, 2-га (5 дітей, 41,6 %) – з рівнем ТТГ в межах 25 – 40 мкМО/мл. Антитіла до тиреопероксидази в усіх випадках були негативними.

В 1 дитини першої групи було зареєстровано клінічні ознаки синдрому Відемана-Беквітта та в 1 дитини – синдрому Пендрета (вроджений первинний гіпотиреоз у дитини з об'ємом щитовидної залози на верхній межі референтних значень та сенсоневральною глухотою).

До другої групи відносились діти з гіпоплазією органу, а також ті, в яких було встановлено супутню патологію у складних порушень обміну речовин (жирних кислот, мітохондріальної дисфункції).

Всім дітям було призначено замісне лікування препаратами L-тироксину в рекомендованому дозуванні. Слід наголосити на низькому комплаєнсі з боку батьків дітей, оскільки лише 50 % з них регулярно проходять обстеження в ендокринологічному центрі та лише 25 % в медико-генетичному центрі.

#### Клінічний приклад

Хлопчик Ф., 5 міс., надійшов в ендокринологічне відділення обласного дитячого ендокринологічного центру з приводу підвищення рівня цукру крові до 20,1 ммоль/л. Дитина від ускладненої вагітності (з гестозом в першому триместрі, артеріальною гіпертензією та нефропатією в третьому), народжена від 15-річної маолообразованої матері, що не має соціальної та психологічної підтримки з боку родини.

Звертає на себе увагу значна затримка психо-моторного розвитку. Дитина при огляді в'яла, крик хриплий, шкіра блідого кольору, суха, сухе жорстке волосся. Брахіцефалія, вузький лоб, антимонолоїдний розріз очей, широке перенісся, коротка шия, деформовані маленькі низько розташовані вуха, великий язик, короткі пальці, килевидна грудна клітка, низько розташоване широке пупочне кільце, пастозність стоп. Дихання перильне, проводиться рівномірно. Границі серця не розширені, тони ритмічні. Печінка пальпується на 4 см нижче краю правої реберної дуги, тестуєт на 1,5 см нижче краю правої реберної дуги, селезінка – на 1,5 см нижче краю левої реберної дуги. Стул – тенденція до закріплів. Яечка у калитці, гідроцеле, фімоз.

При обстеженні діагностовано дефіцитну анемію середнього ступеню, вроджену ваду серця – мінімальний стеноз легеневої артерії, кавернозну трансформацію v. porta. Глікемія нестабільна – коливання рівня цукру крові від 3,4 до 18,0 ммоль/л під час спостереження, глікозильований гемоглобін – 8,3 ммоль/л, що свідчить про тенденцію до гіперглікемії протягом останніх трьох місяців. Отже, означені дані

дозволили встановити діагноз неонатальний цукровий діабет та призначити інсулінотерапію.

Обстеження на тиреоїдний статус показало підвищення рівня ТТГ у повторних зразках крові (33,2 мкМО/мл) із зниженням Т4 (9 пмоль/л), що дозволило діагностувати вроджений первинний гіпотиреоз та призначити замісне лікування L-тироксिनном в стандартній дозі. З урахуванням того, що розміри залози та її структура не змінені, слід вважати, що має місце дисгормоногенез внаслідок вродженого дефекту синтезу тиреоїдних гормонів.

Числені дисморфії у сполученні з синдромом цукрового діабету та гіпотиреозу свідчать про порушення формування плоду на етапах ембріо- та раннього фетогенезу. Обстеження на TORCH комплекс дало негативний результат як в матері, так і в дитини. З а результатами молекулярно-генетичного тестування встановлено, що каріотип 46 XY, ТСХ амінокислот крові без особливостей, підвищення рівня лактатдегідрогенази до 702 Од/л (референтний рівень до 450), а також порушення обміну жирних кислот.

За даними обстеження встановлений клінічний діагноз: «Первинний вроджений гіпотиреоз. Неонатальний цукровий діабет. Складні порушення обміну речовин з дефектом синтезу жирних кислот та мітохондріальною дисфункцією. Вроджена вада серця (ізолюваний стеноз легеневої артерії, НК0). Кавернозна трансформація *venae portae*. Дефіцитна анемія 2 ступеню».

Катамнез (6 місяців). Дитина отримує постійну замісну терапію тиреоїдними гормонами, тиреоїдний статус компенсований. Цукровий діабет носив транзиторний характер, що дозволило відмінити інсулінотерапію. В той же час при виникненні інтеркурентних захворювань виникали прояви порушення толерантності до глюкози, що можна пов'язати з вродженим порушенням обміну речовин. Комплаєнс з боку родини дуже низький. Батьки не з'являються на контрольні обстеження ані в ендокринологічний центр, ані в генетичний. Огляди проводяться активно при виїздах фахівців в район.

Даний клінічний випадок демонструє ситуацію, в якій вроджений первинний гіпотиреоз внаслідок дисгормоногенезу є компонентом комплексних, найбільш ймовірно, синдромальних порушень. Для аналізу можливих чинників проблеми проаналізуємо клінічний спектр мутацій, що доведено асоціюються з вродженим гіпотиреозом.

G<sub>5</sub> мутація найбільш часто пов'язана з формуванням вузлів у щитоподібній залозі, гіпофізарною аденомою, остеопатіями [6, 7, 11]. Жоден з симптомів не знайшов підтвердження у нашого пацієнта

*Тиреоглобулін – макромолекулярний попередник синтезу тиреоїдних гормонів, що відбувається за безпосередньої участі трьох транскрипційних факторів: TTF-1, TTF-2, UFA (ubiquitous factor).*



Мутації тиреоїдного транскрипційного фактору TTF 1 найчастіше асоціюються з хронічною фіброзуючою респіраторною патологією з розвитком дихальної недостатності та ураженням ЦНС [3, 4], а також, за останніми даними, з легеневою аденокарциномою [5]. При чому спектр легеневої патології може бути досить різноманітним, першою презентацією яких, зазвичай, є повторні респіраторні інфекції з раннього віку [10].

З точки зору можливого зв'язку між дисглікемією та вродженим гіпотиреозом, доцільно відокремити, що IGF-1 та інсулін стимулюють транскрипцію гену тиреоглобуліну через тиреоглобуліновий промоутер. Мутації гену TTF-1 не пов'язані з інсуліновим сигналізмом, оскільки інсулін та IGF-1 дуже мало впливають на зв'язування TTF-1, але дуже значно на TTF-2, тому синтез тиреоїдних гормонів суттєво залежить від опосередкованої їх дії. До того ж індукція транскрипції TTF-2 гену є необхідною для стимуляції експресії інсуліном тиреопероксидази. З іншого боку встановлено, що мутація будь-якого з транскрипційних факторів abolishes впливає на інсуліновий сигналінг оскільки UFA виконує роль нуклеарного фактору, що радіє негативний ефект інсуліну на GLUT-4 рецептори адіпоцитів та клітини печінки [12]. До того ж мутації TTF-2 є тими, що найбільш часто реєструються у пацієнтів з вродженим гіпотиреозом [1].

Отже, у дитини Ф. можна припустити наявність мутації TTF-2, оскільки маніфестація гіпотиреозу пов'язана із маніфестацією дисглікемії, причому обидва стани підтримуються наявними порушеннями обміну жирних кислот та мітохондріальною дисфункцією, що, у сукупності, може пояснювати залучення печінки в патологічний процес. З точки зору клініциста, що спостерігає дитину на дільниці, важливим представляється наголошення на проведенні регулярного обстеження в умовах ендокринологічного центру з метою своєчасної діагностики декомпенсації стану, в зв'язку з тим, що дитина, безсумнівно, відноситься до групи високого метаболічного ризику.

### ВИСНОВКИ

1. Вроджений гіпотиреоз на сучасному етапі дебютує переважно у формі дистормоногенезу, що формується на тлі дисплазії сполучної тканини та порушень метаболізму.

2. В якості клінічної дискусії доцільним представляється винесення на обговорення питань щодо необхідності розробки додаткових протоколів ведення

дітей з комплексними ендокринно-метаболічними розладами.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. A novel loss-of-function mutation in TTF-2 is associated with congenital hypothyroidism, thyroid agenesis and cleft palate / M. Castanet [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2002. – Vol. 11, № 17. – P. 2051-2059.
2. American Academy of Pediatrics. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. – *Pediatrics.* – 2006 – Vol. 117. – P. 2290-2303
3. Autosomal dominant transmission of congenital hypothyroidism, neonatal respiratory distress, and ataxia caused by a mutation of NKX2-1 / D. A. Doyle [et al.] // *J. Pediatr.* – 2004. – Vol. 145. – P. 190-193.
4. Brain-Thyroid-Lung syndrome: a patient with a severe multi-system disorder due to a de novo mutation in the thyroid transcription factor 1 gene / M. A. Willemsen [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2005. – Vol. 164. – P. 28-30.
5. Chung K. P. Clinical significance of thyroid transcription factor-1 in advanced lung adenocarcinoma under epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor treatment / K. P. Chung // *Chest.* – 2012. – Vol. 141 (2). – P. 420-428.
6. GNAS imprinting and pituitary tumors / G. Mantovani [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 326 (1-2) – P. 15-28
7. Imprinting of the G $\alpha$  gene GNAS1 in the pathogenesis of acromegaly / B. E. Hayward [et al.] // *J Clin Invest.* – 2001. – Vol. 107 (6). – P. 31-36.
8. Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades / P. A. Gibson [et al.] // *Arch. Dis Child.* – 2005. – Vol. 90. – P. 574-578
9. Park S. M. Genetics of congenital hypothyroidism / S. M. Park, V. K. Chatterje // *J. Med. Genet.* – 2005. – Vol. 42. – P. 379-389
10. Pediatric Interstitial Lung Disease : Thyroid Transcription Factor-1 Mutations and Their Phenotype Potpourri / L. M. Yonker, T. B. Kinane // *Chest.* – 2013 – Vol. 144 (3). – P. 728-730
11. Quantitative analysis of activating alpha subunit of the G protein (G $\alpha$ ) mutation by pyrosequencing in fibrous dysplasia and other bone lesions / Q. Liang [et al.] // *J. Mol Diagn.* – 2011. – Vol. 13 (2). – P. 137-142.
12. Le Roith D. Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text / D. Le Roith, S. I. Taylor, J. M. Olefsky // Lippincott Williams & Wilkins, 2004, 1540 p.

СЕНАТОРОВА А. С., ЧАЙЧЕНКО Т. В., ТЕЛЬНОВА Л. Г., БУЖИНСКАЯ Н. Р., ОМЕЛЬЧЕНКО Е. В., ЛУТАЙ Т. В., ШУЛЬГА Н. В.

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВРОЖДЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА**

**Резюме.** *В статье приведены обзорные данные по современным представлениям о молекулярно-генетические основы врожденного гипотиреоза и результаты собственного наблюдения за последние 5 лет. Материал проиллюстрирован клиническим случаем, тщательно проанализирован с точки зрения возможных патогенетических механизмов формирования установленных расстройств.*

**Ключевые слова:** *врожденный гипотиреоз, молекулярные основы*

SENATOROVA G. S., CHAYCHENKO T. V., TELNOVA L. G., BUZHINSKAYA N. R., OMELCHENKO O. V., LUTAY T. V., SHULGA N. V.

**CURRENT ISSUES CONGENITAL HYPOTHYROIDISM**

**Summary** *This paper provides an overview of data on the current understanding of the molecular genetic basis of congenital hypothyroidism and results of our own observations over the past 5 years. The material is illustrated with clinical cases that carefully analyzed in terms of possible pathogenetic mechanisms of formation of established disorders.*

**Keywords:** *congenital hypothyroidism, molecular basis*

Фоменко Н. М.<sup>1</sup>, Синовєрська О. Б.<sup>1</sup>, Березна Т. Г.<sup>1</sup>, Маслєнникова О. В.<sup>2</sup>,  
Шкандрий С. Б.<sup>2</sup>, Іщук Я. Д.<sup>2</sup>

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»<sup>1</sup>, Україна

Обласна дитяча клінічна лікарня<sup>2</sup>, м. Івано-Франківськ, Україна

## СИНДРОМ ФРАНЧЕСКЕТТІ-ТРИЧЕРА-КОЛЛІНЗА У ПРИКАРПАТСЬКІЙ ПОПУЛЯЦІЇ

**Резюме.** Наведені стислі сучасні літературні дані щодо досліджуваної патології. Проаналізовані клініко-фенотипові особливості синдрому Франческетті-Тричера-Коллінза у Прикарпатській популяції, розрахована популяційна частота захворювання з повною клініко-фенотиповою картиною. Описаний випадок даного синдрому у поєднанні з тяжкою перинатальною патологією та випадок синдрому Нагера, який окремими авторами описується як варіант синдрому Франческетті. В обох випадках відмічався несприятливий наслідок.

**Ключові слова:** синдром Франческетті-Тричера-Коллінза, нижньощелепно-лицевий дизостоз, Прикарпаття.

### ВСТУП

Синдром Франческетті-Тричера-Коллінза (нижньощелепно-лицевий дизостоз, мандібуло-фаціальний дизостоз, синдром Томсона, синдром Клейна, синдром Цвалена) вперше описаний в 1846 р. А. Thomson, термін мандібуло-фаціальний дизостоз запропоновано у 1944 р. Женевським професором А. Franceschetti сумісно з його учнем Zwahlen. Це, безсумнівно, один із небагатьох синдромів, у вивченні та описанні якого приймала участь велика кількість видатних вчених. Популяційна частота синдрому не встановлена, але повні типові форми захворювання зустрічаються достатньо рідко. Тип успадкування аутосомно-домінантний з високою пенетрантністю та значною варіабельністю експресивності мутантного гену. Мутація гену, який локалізується на довгому плечі п'ятої хромосоми (5q. 32) [7], носить характер "нонсенс", що передчасно активізує стоп-кодон та зумовлює гаплонедостатність генного продукту, необхідного для нормального ембріонального розвитку дериватів першої жаберної дуги. Близько 50 % описаних в літературі випадків носять сімейний характер [2]. Зміни зі сторони щелепно-лицевої ділянки є настільки характерними, що при достатній обізнаності лікаря діагноз, як правило, не викликає значних труднощів. Але це стосується повних, типових форм захворювання. Рядом авторів (А. Franceschetti, D. Klein, 1949р. ) [2] виділяється декілька форм синдрому:

повна форма синдрому з наявними всіма характерними ознаками; неповна форма (характеризується відсутністю однієї або двох ознак); скрита форма (характеризується наявністю тільки однієї з основних ознак); атипова форма (при наявності додаткових ознак, які стосуються переважно обличчя). Однобічна форма синдрому, яка теж виділялась даними авторами, за думкою багатьох дослідників уявляє з себе такі синдроми, як синдром Гольденхара, синдром геміфаціальної мікросомії тощо [1, 4]. Основні

клініко-фенотипові ознаки синдрому наступні [1, 2, 4, 7]: різка гіпоплазія виличних кісток з деформацією нижніх орбіт – 81 %; антимонолоїдний розріз очних щілин – 89 %; різка гіпоплазія нижньої щелепи – 78 %; макростомія з відкритим прикусом – 58 %; аномалії розвитку вушних раковин (мікроотія, різноманітні деформації, стеноз або атрезія зовнішніх слухових ходів, преаурикулярні вирости та фістули) – 77 %; відсутність вій на нижній повіці – 53 %.

За рахунок перерахованих вад обличчя має вираз «пташиного». Рідше зустрічаються розщеплення верхнього піднебіння, атрезія хоан, відсутність навколловушних залоз. Вади розвитку внутрішніх органів не характерні, хоча можуть бути в окремих випадках. Повідомлення окремих авторів про ураження кінцівок при даному синдромі, мабуть, стосуються випадків не діагностованого синдрому Нагера. Психоінтелектуальний розвиток у більшості випадків не порушений, але близько 6 % хворих мають розумову відсталість легкого ступеню [1, 2]. Частота захворювання не залежить від статі. Не дивлячись на наявність вельми характерних ознак синдрому, з огляду на літературні дані і наш особистий досвід, в окремих випадках є необхідність проведення диференціальної діагностики з іншими синдромами, які стосуються уражень похідних першої та другої жаберних дуг, зокрема, синдромами Нагера, Гольденхара, П'єра-Робена, геміфаціальної мікросомії, мікроотії - атрезії тощо. Більшість авторів [1, 2, 7] наголошують на двобічному ураженні при синдромі Франческетті, що може служити важливим диференціально-діагностичним критерієм.

Актуальність нашого дослідження полягає у тому, що в Прикарпатській популяції дане захворювання не вивчалось, в той же час захворювання є соціально значущим у зв'язку з тяжким косметичним дефектом та складністю його корекції у хворих.

**Мета:** проаналізувати клініко-генетичні характеристики даного синдрому у Прикарпатті (поширеність, клініко-фенотипові особливості).

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалом дослідження були всі хворі з синдромом Франческетті-Тричера-Коллінза на Прикарпатті за період з 1986 по 2013 рік, діагноз в яких верифіковано в обласному медико-генетичному центрі (МГЦ). Всі хворі та члени їх сімей обстежені особисто авторами. Використані наступні методи обстеження: клініко-генеалогічний з синдромальним підходом до оцінки фенотипу та акцентуванням уваги на характерних ознаках при даному захворюванні, загальноклінічні методи, цитогенетичний, статистичний.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У популяції Прикарпаття дане захворювання (повна форма) діагностовано у чотирьох випадках за період з 1986 по 2013 рік та в одному випадку дуже близький за характером мандібуро-фациальних аномалій – синдром Нагера. За цей період в області народилося біля 416 тис. дітей. Враховуючи виражені косметичні дефекти, чітко відпрацьовану систему скерувань дітей з аномаліями розвитку в обласний МГЦ, можна припустити, що основна маса дітей з даним синдромом потрапила у поле зору генетиків. Тому частота повних типових його форм складає 1 : 104 000 населення. З огляду на можливість наявності неповних, м'яких та атипових форм захворювання, які не потрапили у поле зору генетиків, є логічним припустити, що справжня сумарна частота всіх форм синдрому Франческетті є більшою. Серед хворих з синдромом Франческетті було три хлопчики та одна дівчинка. У всіх випадках були наявні виражені прояви синдрому, що спричиняло значний косметичний дефект. Всім дітям діагноз встановлено у періоді новонародженості після огляду їх генетиком. Із чотирьох випадків один (25 %) був сімейним, що відрізняється від даних, що наведені в літературі [2], згідно яких сімейні випадки склали близько 50 %. У нашому спостереженні ознаки захворювання були у пробанда, його матері та дідуся по материнській лінії. Ступінь проявів основних ознак в межах даного родоходу відрізнявся значною варіабельністю (рис. 1 а, б), що відповідає різній експресивності патологічного гену. Зокрема, у матері були мінімальні прояви синдрому: антимоногоїдний розріз очей, помірна гіпоплазія виличних кісток та нижньої щелепи, в пробанда та його діда - повна типова форма синдрому. Катamnестичні дані: пробанд у віці 26 років крім вираженого косметичного дефекту має легку розумову відсталість, приглухуватість, замкнений, усвідомлює свій косметичний дефект, соціально дезадаптований. Хірургічна корекція вад не проводилась, але проведено слухопротезування. В трьох інших випад-

ках захворюванням було виявлено в родоводі вперше і розцінено, як мутація *de novo*. З них у двох випадках клініко-фенотипова картина відповідала класичній формі синдрому. У всіх випадках діти старшого віку та їх батьки глибоко переживають наявний косметичний дефект.



*Рис. 1а. Сімейний випадок синдрому Франческетті - Тричера - Коллінза: повна клінічна картина у пробанда (третій зліва) та його дідуся і м'які прояви захворювання у матері. Зліва від пробанда здоровий сіб*



*Рис. 1б. Той же хворий у віці 22 років. Наявні характерні особливості фенотипу, кондуктивна приглухуватість, легка розумова відсталість. Зліва мати пробанда, м'які ознаки захворювання*

В одному випадку окрім класичних типових ознак, які мали виражений характер, відразу при народженні виникли розлади дихання, які потребували проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ), не виключалась аномалія гортані. На рис. 2 (а, б) видні характерні фенотипові ознаки синдрому, що відповідають високій експресивності патологічного гену. Враховуючи поєднання тяжкої патології, що зумовило несприятливий прогноз, наводимо дане клінічне



**Рис. 2а.** Різко виражений антимоноголоїдний розріз очей, гіпоплазія виличних кісток, виражена мікрогенія, макростомія, рудиментарні та деформовані вушні раковини у новонародженої дитини



**Рис. 2б.** Профільна фотографія того ж хворого. Чітко видно різку гіпоплазію нижньої щелепи та деформацію вушної раковини з атрезією зовнішнього слухового проходу

спостереження. Пробанд Х. С. — хлопчик, народився від першої ускладненої вагітності, під час якої спостерігалась анемія Іст., захворювання на вітряну віспу, багатовіддя, що було виявлено при проведенні УЗД у 18 тижнів вагітності, виражених відхилень з боку плоду виявлено не було. Пологи у 38 тижнів гестації. Маса тіла при народженні 2950 г, зріст — 48 см, оцінка по Апгар 5/7 бал. Стан з народження тяжкий, який погіршувався у зв'язку з наростаючими дихальними розладами, була запідозрена аномалія гортані, розпочата ШВЛ. На другу добу життя дитину реанімаційною бригадою перевезено в ОДКЛ, відділ інтенсивної терапії новонароджених. Хворого у зв'язку з вираженими лицевими дизморфіями при поступленні у дане відділення оглянуто обласним генетиком. На підставі характерного фенотипу: різка гіпоплазія виличних кісток, антимоноголоїдний розріз очей, деформація нижнього краю орбіти, відсутність вій на нижніх повіках, різка мікрогенія, макростомія, «пташиний» тип обличчя, рудиментарні деформовані вушні раковини з відсутнім зовнішнім слуховим проходом був встановлений діагноз синдрому Франческетті — Тричера — Коллінза. Дитині проведено комплексне обстеження, включаючи інструментальні методи: нейросонографія, УЗД органів черевної порожнини, ЕХО-кардіоскопія, рентгенографія органів грудної клітки. Каріотип 46, ХУ. Проведені консультації невролога, окуліста, кардіолога, оториноларинголога, консилиарні огляди. Встановлено діагноз супутньої патології: Двобічна вогнищево-зливна пневмонія, тяжкий перебіг, ДН III ст.; Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, важкого ступеня, синдром набряку головного мозку, судомний синдром. Дитина отримувала комплексну патогенетично обґрунтовану терапію: курси антибіотиків, включаючи антибіотики резерву, внутрішньовенний імуноглобулін, дексаметазон, сульфат магнезії, протигрибкові препарати,

часткове парентеральне живлення. Протягом майже трьох місяців дитина знаходилась на ШВЛ у зв'язку з неефективністю самостійного дихання, годування проводилось через зонд. Не дивлячись на проведену терапію на тлі наростаючої поліорганної недостатності настала смерть дитини у віці трьох місяців. Вважаємо, що несприятливий прогноз у даному випадку зумовлений поєднанням тяжкої природженої патології — синдрому Франческетті та супутньої патології (тяжка пневмонія, перинатальне ураження ЦНС). Найбільш значущим в даному випадку була патологія гортані, що затрудняло самостійне дихання. Отже, можемо говорити про високу експресивність патологічного гену. Без сумніву, вкрай негативно вплинула на внутрішньоутробний розвиток дитини та стан його імунологічної реактивності у постнатальному періоді перенесена матерю вітряна віспа під час вагітності.

Крім даного випадку наводимо також власне спостереження випадку синдрому Нагера. Вважаємо це також цікавим, оскільки за даними окремих авторів, останній вважається варіантом синдрому Франческетті з ураженням кінцівок, що суперечить даним більшості дослідників [1, 2, 5, 6, 7, 8], які дані захворювання розглядають як самостійні нозологічні одиниці, що завдячують мутаціям відповідних генів. Ген акрофасіального дизостоза Нагера розміщений на довгому плечі першої хромосоми (1q 21. 2) [6]. Пробанд А. І., хлопчик, народився від першої вагітності, яка перебігала з загрозою переривання, пологи у 37 — 38 тижнів гестації, в пологах преєклампсія. У новонародженого діагностовано ЗВУР II ступеня, асиметричний варіант (вага — 2030 г, зріст — 45см. ), оцінка по шкалі Апгар 6/8 балів. При народженні стан дитини важкий за рахунок синдрому дихальних розладів, неврологічної симптоматики. В подальшому — стридорозне дихання, мляве смоктання, годуван-



**Рис. 3а.** Синдром Нагера у новонародженої дитини: різка гіпоплазія нижньої щелепи, деформована вушна раковина, двобічна атрезія зовнішнього слухового проходу



**Рис. 3б.** Різка гіпоплазія кісток передпліччя, контрактури ліктьових суглобів, олігодактилія кистей (відсутність першого пальця) в того ж хворого

ня проводилося через зонд зцідженям грудним молоком, толерантність до їжі різко знижена. Фенотипові особливості у вигляді: різкої гіпоплазії нижньої щелепи, виличних кісток, атрезії зовнішніх слухових проходів, деформації вушних раковин. Крім цього були наявні аномалії кінцівок: гіпоплазія передпліч, олігодактилія — відсутність перших пальців кистей (рис. 3 а, б). Каріотип 46, ХУ. На підставі поєднання ознак мандібуло-фасіальної дисплазії та характерних уражень кінцівок, розладів дихання, проблемного вигодовування був встановлений діагноз акрофасіального дизостозу Нагера, етіологічно пов'язаного, вірогідно, з новою аутосомно-домінантною мутацією, оскільки генеалогічний анамнез не обтяжений, батьки дитини нами оглянуті особисто. У даному випадку проводилась диференційна діагностика, перш за все, з синдромом Франческетті, оскільки щелепно-лицеві аномалії були ідентичними. Але діагноз останнього було заперечено у зв'язку з характерним саме для синдрому Нагера ураженням кінцівок. Крім того, при значній схожості лицевих дизморфій при цих синдромах за нашими даними можна відмітити і деякі розбіжності: при синдромі Нагера очні щілини короткі і горизонтальні, при синдромі Франческетті — виражений антимонолоїдний розріз очних щілин внаслідок різкої гіпоплазії виличних кісток. Безумовно, вирішальною у проведенні диференційного діагнозу була наявність тяжкої редукційної вади розвитку верхніх кінцівок: різко вкорочені та деформовані кістки передпліч та поєднанні з контрактурами ліктьових суглобів та відсутність перших пальців кистей. Дитина померла у віці чотирьох місяців на тлі прогресуючої гіпотрофії, рецидивуючої пневмонії. За даними літератури [1, 2, 6, 8] значна кількість пацієнтів з синдромом Нагера гине саме у перші місяці життя, при синдромі Франческетті прогноз для життя, як правило, сприятливий за винятком випадків поєднання його з іншою тяжкою патологією, що і

було показано нами на прикладі попереднього випадку. Отже, диференційна діагностика при даних синдромах є актуальною, доцільним є використання молекулярно-генетичного обстеження, яке вже проводиться в окремих генетичних центрах [6, 7].

#### ВИСНОВКИ

1. Частота повних типових форм синдрому Франческетті-Тричера-Коллінза у Прикарпатті складає 1:104000.
2. У зв'язку з вираженим косметичним дефектом хворі з синдромом Франческетті потребують комплексної реабілітації та розробки нових медичних технологій хірургічної корекції щелепно-лицевих аномалій. Більшість хворих та члени їх родин потребують психологічної підтримки для покращення соціальної адаптації.
3. Прогноз для життя у більшості випадків класичного синдрому сприятливий. У випадках поєднання синдрому Франческетті із тяжкою супутньою патологією прогноз може бути несприятливим.
4. Всі хворі потребують диспансерного спостереження генетика, оториноларинголога, сурдолога, стоматолога, ортодонта, деякі — ще й психіатра у зв'язку з наявністю у них розумової відсталості.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. / С. И. Козлова, Н. С. Демикова, Е. Семанова, О. Е. Блинникова — М. : Практика, 1996. — С. 20, 186-188.
2. Лазюк Г. И., Лурье И. В., Черствой Е. Д. Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития. - М: Медицина, 1983. — 204с.
3. Мамедов Э. В., Колтунов Д. Е. Синдромальные черепно-лицевые дизостозы: етиологические и патогенетические факторы // Детская хирургия. — 2005. — № 6. — С. 54-57

4. Хільчевська В. С. Клінічні ознаки мандибулофациального дизостозу (синдром Франческетті) // Клінічна та експериментальна патологія. – 2007. – Том 6, № 3. – С. 136-139.
5. Gorlin RJ., Cohen MM., Hennekam RCM. Syndromes of the Head and Neck. - 4th Edition. Oxford University Press. 2001:802-805.
6. OMIM Entry-# 154500 Acrofacial Dysostosis 1, Nager Type; AFD1.
7. OMIM Entry-# 154500-Treacher-Collins-Franceschetti syndrome, TCOF1; Mandibulofacial Dysostosis, MFD1.
8. Vargervik K. Mandibular malformations: growth characteristics and management in hemifacial microsomia and Nager syndrome. Acta Odontol Scand 1998 Dec;56(6):331-8.

Фоменко Н. Н., Синоверская О. Б., Березная Т. Г., Масленникова Е. В., Шкандрий С. Б., Іщук Я. Д.

#### СИНДРОМ ФРАНЧЕСКЕТТИ-ТРИЧЕРА-КОЛЛИНЗА В ПРИКАРПАТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

**Резюме.** Приведены краткие современные литературные данные об изучаемой патологии. Проанализированы клинико-фенотипические особенности синдрома Франческетти – Тричера – Коллинза в Прикарпатской популяции, рассчитана популяционная частота заболевания с полной клинико-фенотипической картиной. Описан случай данного синдрома в сочетании с тяжелой перинатальной патологией и случай синдрома Нагера, который отдельными авторами описывается как вариант синдрома Франческетти. В обоих случаях наблюдался неблагоприятный исход.

**Ключевые слова:** Синдром Франческетти – Тричера – Коллинза, нижнечелюстно-лицевой дизостоз, Прикарпатье.

FOMENKO N. M., SYNOVERSKA O. B., BEREZNA T. G., MASLENNIKOVA O. V., SHKANDRIY S. B., ISHCHUK Y. D.

#### FRANCESCHETTI-TREACHER COLLINS-SYNDROME IN THE PRECARPATHIAN POPULATION

**Summary.** A brief modern literature review on a subject pathology is given. Clinical phenotypic peculiarities of Franceschetti-Treacher Collins syndrome in the Precarpathian population are analyzed, population frequency of the disease with a full clinical phenotypic picture is presented. A case of the syndrome combined with severe prenatal pathology and Nager syndrome, which is considered to be a variant of Franceschetti syndrome by certain authors, are described. The two cases are fell in the field of differential diagnostics and unpleasant *dismal prognosis* was notices in both cases.

**Key words:** Franceschetti – Treacher – Collins syndrome, mandibulofacial dysostosis, the Precarpathia.

Школьніков В. С., Гумінський Ю. Й., Тихолаз В. О.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРИ І МОРФОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ УТВОРІВ СПИННОГО МОЗКУ ПЛОДІВ ЛЮДИНИ ІЗ ПЛОДОМ З ГІДРОЦЕФАЛІЄЮ ТА СПИННОМОЗКОВОЮ ГРИЖЕЮ (МІЕЛОМЕНІНГОЦЕЛЕ)

**Резюме.** В роботі представлені результати дослідження морфометричних параметрів та структури сегментів спинного мозку плодів людини без аномалії розвитку ЦНС у порівнянні із плодом людини з гідроцефалією та мієломенінгоцеле. Встановлені відмінності, не тільки у величинах морфометричних параметрів, а й у внутрішній структурі окремих сегментів спинного мозку.

**Ключові слова:** спинний мозок, морфометричні параметри, гідроцефалія, спинномозкова грижа, мієломенінгоцеле.

### ВСТУП

Пре- і перинатальні ураження нервової системи у дітей є однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасної неврології та педіатрії, що зумовлено як високою смертністю дітей раннього віку з пре- і перинатальним ураженням центральної нервової системи (ЦНС), так і значною питомою вагою цієї патології у структурі дитячої смертності або інвалідності [15].

Частота поширеності вроджених вад центральної нервової системи ЦНС варіює в залежності від етнічного характеру, популяції, критеріїв діагностики та тривалості медичного спостереження [14]. Загальна кількість усіх вроджених вад розвитку сягає 5,5 %, з них біля 25 % складають вади розвитку ЦНС [5, 6]. За даними Зозулі Ю. А. та Орлова Ю. А. (2001) в Україні у 2001 році народилось близько 400 тис. дітей, з них 48 тис. мали вроджені вади. Проте, Котова Н. В. (2012) вказує, що в Україні щороку народжується близько 12 тис. дітей з вродженими вадами розвитку та спадковими хворобами.

Відомо, що незрощення хребта (*spina bifida*) - це вада розвитку хребта, яка часто поєднується із грижею оболонки та речовини спинного мозку, що можуть проникати у цей дефект. Частота *spina bifida* коливається від 1 до 2 на 1000 новонароджених, біля 75 % усіх форм *spina bifida* складає мієломенінгоцеле (*spina bifida cystica*), що є найбільш важкою формою, при якій через дефект хребта виходить частина спинного мозку [2]. Приблизно у 85 % плодів із *spina bifida* розвивається і гідроцефалія [11].

Первісною метою науковців та клініцистів, що займаються проблемою вроджених аномалій є зниження частоти первинної інвалідності дітей з пре- та перинатальними порушеннями ЦНС шляхом розробки критеріїв їх ранньої діагностики із застосуванням високоінформативних програм нейровізуалізації ЦНС плоду [5]. У той же час, підтвердження дефекту розвитку нер-

вової трубки є показом для переривання вагітності, але сучасні методи діагностики не є абсолютними. Вони частіше діагностують сам факт наявності дефекту, тому не завжди є можливість уточнити ступінь його важкості. Також, ступінь залучення у патологічний процес нервових структур вважається визначальним для прогнозу. При мієломенінгоцеле навіть хірургічна допомога не забезпечує високої якості життя, дитина буде інвалідом, не рідко важким [3].

Тому, на наш погляд, більш глибоке дослідження структур ураженого спинного мозку плодів людини при *spina bifida* (мієломенінгоцеле), та у порівнянні з плодами без аномалій розвитку є актуальним. При цьому, на жаль, такі дані практично відсутні у доступній літературі.

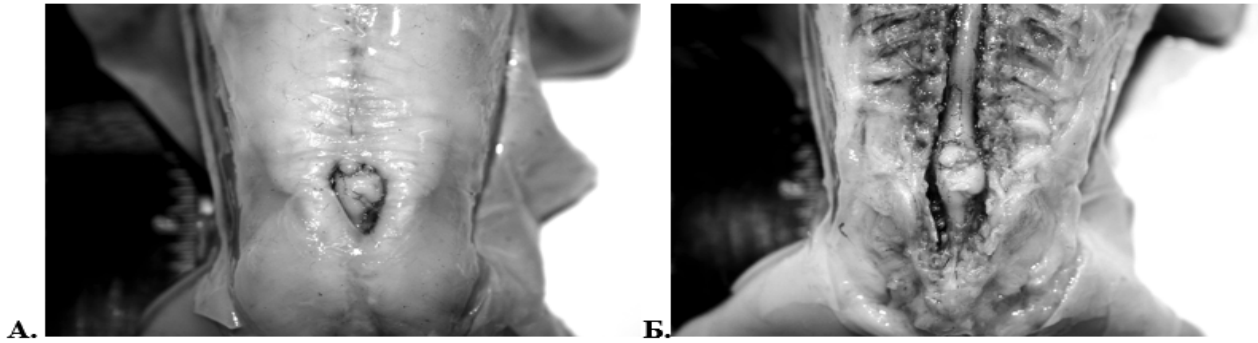
**Мета.** Вивчити структуру і морфометричні параметри сегментів спинного мозку плодів людини без аномалій ЦНС та плоду людини з гідроцефалією і спинномозковою грижею (мієломенінгоцеле). Отримані результати порівняти.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

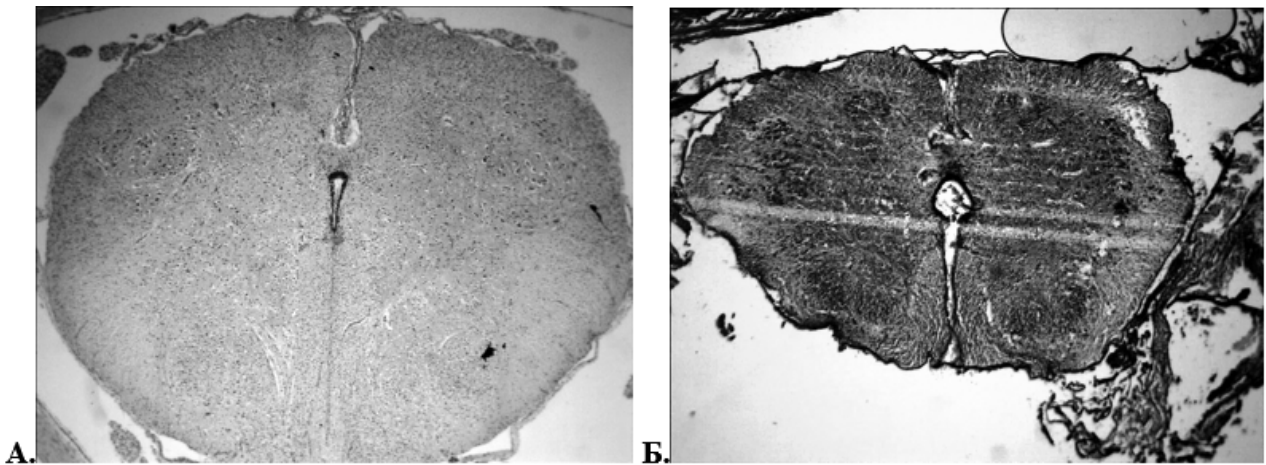
Проведено анатомо-гістологічне дослідження 16 плодів людини віком 17–18 тижнів внутрішньоутробного розвитку, тім'яно-куприкова довжина (ТКД) яких склала  $152,6 \pm 4,8$  мм, вагою  $262,7 \pm 11,1$  г (вроджені вади розвитку ЦНС відсутні) та плоду людини з гідроцефалією та спинномозковою грижею грудно-поперекового відділу (мієломенінгоцеле), віком 17 тижнів внутрішньоутробного розвитку, ТКД – 122,0 мм, вагою – 184,5 г (рис. 1).

Матеріал для досліджень був отриманий в ОПБ та у пологових будинках м. Вінниці, після чого фіксувався 10 % нейтральним розчином формальдегіду. Після виготовлення парафінових блоків проводились серії зрізів спинного мозку товщиною 6–8 мкм. Оглядові препарати забарвлювали гематоксиліном та еозином, толуїдиновим синім та за Ван-Гізон.





**Рис. 1.** Загальний вигляд плоду людини з гідроцефалією та спинномозковою гризєю грудно-поперекового відділу (мієломенінгоцеле) віком 17 тижнів внутрішньоутробного розвитку (фото EOS 1000D). ТКД – 122,0 мм.  
 А-*spina bifida thoraco-lumbalis* розташована безпосередньо під шкірою (відгорнена у бік);  
 Б-відкритий хребтовий канал, попереково-крижове стовщення спинного мозку деформоване



**Рис. 2.** Спинний мозок (мікрофото ScienceLab 520). Горизонтальний перетин на рівні шийних сегментів ( $C_5-C_6$ ).  
 Фарб. гематоксилін-еозин. Зб.  $\times 2$ . А-плід людини 17-18 тиж. внутрішньоутробного розвитку (без аномалій розвитку ЦНС).  
 Б-плід людини з гідроцефалією та мієломенінгоцеле

Під час морфометричного дослідження спинного мозку була застосована комп'ютерна програма Photo M 1. 21 (комп'ютерна гістометрія, 1 мм – 888 пкс при зб. $\times 2$ ).

Отримані в процесі дослідження цифрові дані були оброблені статистично.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Довжина хребта у плодів 17 – 18 тиж. внутрішньоутробного розвитку без вроджених аномалій ЦНС дорівнює  $107,3 \pm 4,5$  мм<sup>2</sup>, що складає 71 % від ТКД. Довжина спинного мозку дорівнює 96,0 мм, що складає 63,0 % від ТКД.

Нами отримані наступні лінійні морфометричні параметри шийних сегментів на рівні  $C_5-C_6$  плодів без вроджених аномалій ЦНС 17–18 тиж. внутрішньоутробного розвитку : поздовжній розмір правої та лівої половин сегменту становив  $2,7 \pm 0,1$  мм, поперечний розмір –  $3,6 \pm 0,2$  мм (рис. 2 А).

Площа сірої речовини правої та лівої половин сегменту однакова і дорівнює по  $1,9 \pm 0,2$  мм<sup>2</sup>. У сірій

речовині передніх рогів сформовані комплекси рухових нейронів, які складають передньо-присередні, передньо-бічні, задньо-присередні та задньо-бічні ядра, що притаманні для цього вікового періоду. Площа білої речовини правої та лівої половин сегмента, як і сірої речовини в обох половинах, однакова, та склала по  $1,8 \pm 0,2$  мм<sup>2</sup>. Краще виражені провідні шляхи задніх канатиків: площа тонкого пучка дорівнює  $0,10 \pm 0,05$  мм<sup>2</sup>, площа клиноподібного пучка –  $0,20 \pm 0,06$  мм<sup>2</sup>. Центральний канал має щілиноподібну форму, широка основа якого орієнтована вентрально. Площа його становить  $0,07 \pm 0,01$  мм<sup>2</sup>. Лінійні розміри центрального каналу, поздовжній та поперечний (у ширшій частині, вентральній), відповідно мають  $669,0 \pm 34,8$  мкм і  $190,0 \pm 9,3$  мкм.

Довжина хребта плоду з гідроцефалією та менінгомієлоцеле дорівнює 78,0 мм, що складає 64,0 % від ТКД. Довжина спинного мозку дорівнює 65,0 мм, що складає 53,0 % від ТКД.

Лінійні морфометричні параметри шийних сегментів на рівні  $C_5-C_6$  у плоду з вищевказаними аномаліями розвитку наступні: поздовжній розмір

правої половини сегменту – 1,8 мм, лівої половини – 1,6 мм, поперечний розмір сегменту – 2,9 мм.

Площа сірої речовини правої половини сегменту становила 1,1 мм<sup>2</sup>, лівої половини – 1,0 мм<sup>2</sup>. У сірій речовині чітко окреслені передні та задні роги. В межах передніх рогів сформовані групи рухових нейронів, які утворили передньо-присереднє ядро, площею у 0,02 мм<sup>2</sup>, передньо-бічне ядро, площею у 0,03 мм<sup>2</sup> та задньо-бічне ядро, площею у 0,04 мм<sup>2</sup>. Задньо-присереднє ядро не виражене. Відсутня задня сіра спайка (рис. 2 Б). Площа білої речовини правої половини сегменту дорівнює 0,9 мм<sup>2</sup>, лівої половини – 0,8 мм<sup>2</sup>. Відносно добре розвинений клиноподібний пучок задніх канатиків, площа якого становила 0,2 мм<sup>2</sup>. На відміну від клиноподібного пучка, тонкий пучок мало виражений, площа якого склала 0,02 мм<sup>2</sup>. Задня серединна борозна представлена щілиною і сполучається із центральним каналом, тому задня біла спайка відсутня. Центральний канал розширений у своїй дорсальній частині. Площа центрального каналу дорівнює 0,04 мм<sup>2</sup>. Поздовжній та поперечний розміри центрального каналу відповідно становили 225,0 мкм та 268,0 мкм.

Поздовжні розміри правої та лівої половин грудних сегментів на рівні Th<sub>4</sub>–Th<sub>5</sub> у плодів без аномалій розвитку структур ЦНС однакові, та складають 1,7±0,1 мм (рис. 3 А). Поперечний розмір сегменту дорівнює 1,9±0,2 мм.

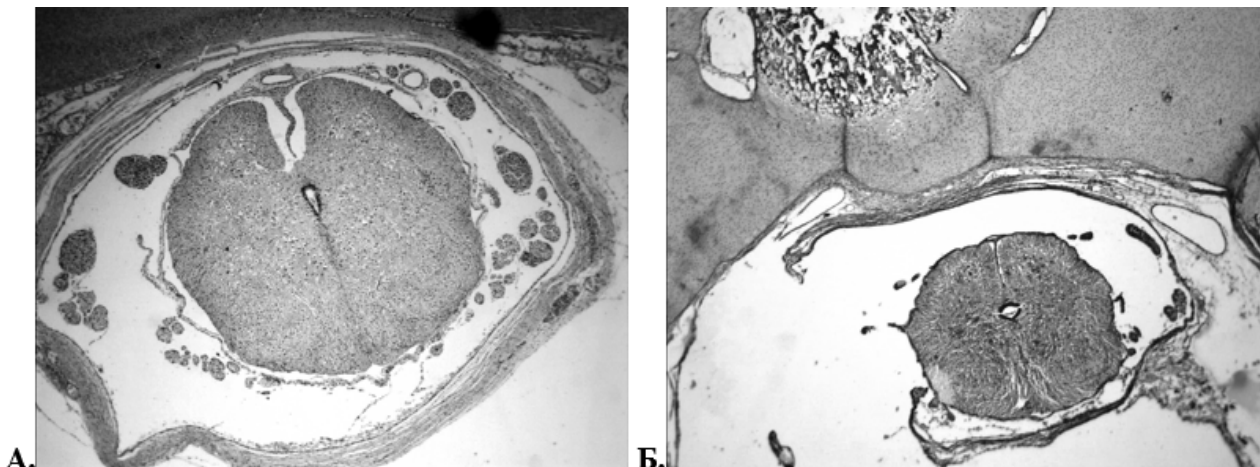
Площа сірої речовини правої та лівої половин сегменту становила по 0,7±0,1 мм<sup>2</sup>. У сірій речовині окреслюються передні, бічні та задні роги. В межах передніх рогів сформоване передньо-присереднє ядро, яке складається з поодиноких рухових нейронів. Грудне ядро, яке локалізується в основі задніх рогів сформоване 7–8 чутливими нейронами. Величина площі білої речовини правої та лівої

половин сегменту також однакова та становить по 0,6±0,05 мм<sup>2</sup>. У грудних сегментах краще виражені провідні шляхи задніх канатиків: площа тонкого пучка дорівнює 0,03±0,01 мм<sup>2</sup>, площа клиноподібного пучка – 0,1±0,05 мм<sup>2</sup>. Центральний канал має форму «краплі», розширена частина якої орієнтована вентрально. Площа центрального каналу складає 0,01±0,005 мм<sup>2</sup>. Лінійні розміри (поздовжній та поперечний) центрального каналу відповідно мають 184,0±7,7 мкм і 68,7±3,2 мкм.

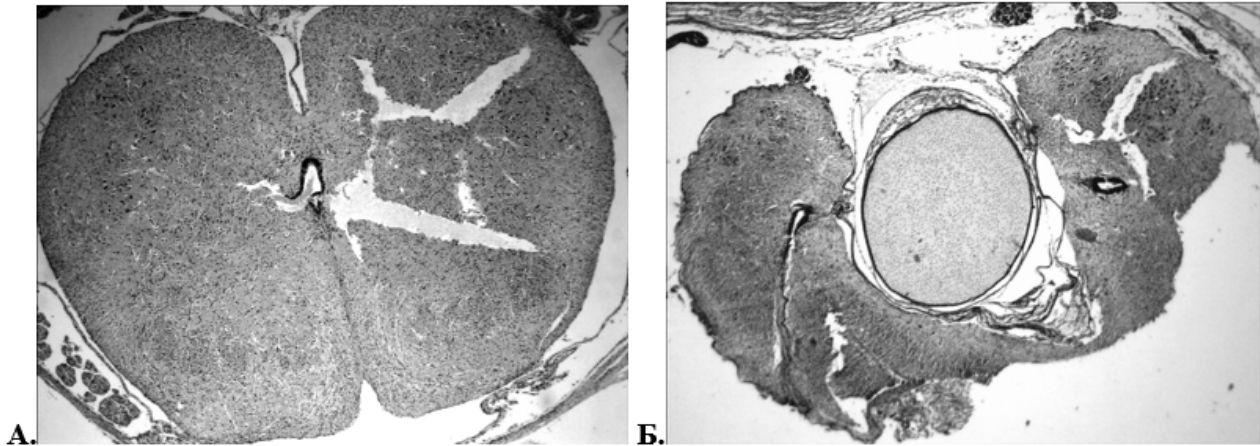
Лінійні морфометричні параметри грудних сегментів на рівні Th<sub>4</sub>–Th<sub>5</sub> у плоду з гідроцефалією та менингомієлоцеле нами отримані наступні: поздовжній розмір правої половини сегменту – 1,0 мм, лівої половини – 1,1 мм, поперечний розмір сегменту склав 1,3 мм.

Площа сірої речовини правої і лівої половин сегменту однакова і становила по 0,2 мм<sup>2</sup>. У сірій речовині окреслені передні, бічні та задні роги. В межах передніх рогів сформована група багаточисельних рухових нейронів, які утворили передньо-бічне ядро (рис. 3 Б). Грудне ядро відносно не виражене. Площа білої речовини в цілому переважає площу сірої речовини. Так, площа білої речовини правої та лівої половин сегменту однакова і дорівнює 0,3 мм<sup>2</sup>. Відносно добре розвинений клиноподібний пучок задніх канатиків, площа якого становила 0,1 мм<sup>2</sup>. Тонкий пучок практично не виражений, площа його склала 0,01 мм<sup>2</sup>. Центральний канал має поперечно-овальну форму і площу у 0,01 мм<sup>2</sup>. Поздовжній розмір центрального каналу дорівнює 95,7 мкм, поперечний розмір – 104,0 мкм.

Поздовжній розмір правої половини поперекового сегменту на рівні L<sub>4</sub> – L<sub>5</sub> плодів без аномалій розвитку структур ЦНС становив 2,6±0,1 мм, лівої половини – 2,7±0,1 мм, поперечний розмір склав 3,5±0,2 мм (рис. 4 А).



**Рис. 3.** Спинний мозок (мікрофото ScienceLab 520). Горизонтальний перетин на рівні грудних сегментів (Th<sub>4</sub>–Th<sub>5</sub>). Фарб. гематоксилін-еозин. Зб. ×2. А-плод людини 17-18 тиж. внутрішньоутробного розвитку (без аномалій розвитку ЦНС). Б-плод людини з гідроцефалією та мієломенінгоцеле



**Рис. 4.** Спинний мозок (мікрофото ScienceLab 520). Горизонтальний перетин на рівні поперекових сегментів ( $L_4-L_5$ ). Фарб. гематоксилін-еозин. Зб.  $\times 2$ . А-плід людини 17-18 тижд. внутрішньоутробного розвитку (без аномалій розвитку ЦНС). Б-плід людини з гідроцефалією та мієломенінгоцеле. Вростання прошарку хрящової тканини хребця в сегмент спинного мозку призвело до деформації внутрішньої структури. У наявності два центральні канали

Площа сірої речовини правої половини сегменту дорівнює  $1,7 \pm 0,1$  мм<sup>2</sup>, лівої половини –  $1,8 \pm 0,2$  мм<sup>2</sup>. Передні та задні роги чітко не окреслюються. Комплекси рухових нейронів передніх рогів сформували передньо-присереднє ядро, площею  $0,04 \pm 0,005$  мм<sup>2</sup>, передньо-бічне ядро, площею  $0,09 \pm 0,005$  мм<sup>2</sup> та задньо-бічне ядро, площею  $0,08 \pm 0,01$  мм<sup>2</sup>. Задньо-присереднє ядро відносно мало виражене. Площа білої речовини правої половини сегмента становила  $1,4 \pm 0,2$  мм<sup>2</sup>, лівої половини –  $1,3 \pm 0,1$  мм<sup>2</sup>. Задні канатики представлені добре вираженим тонким пучком, площею  $0,1 \pm 0,05$  мм<sup>2</sup>. Центральний канал має поперечно-овальну форму та орієнтований у передньо-задньому напрямку. Площа центрального каналу склала  $0,03 \pm 0,01$  мм<sup>2</sup>. Лінійні розміри, поздовжній та поперечний, мають відповідно  $395,0 \pm 22,8$  мкм і  $90,1 \pm 14,3 \pm$  мкм.

Морфометричні параметри попереково-крижового стовщення спинного мозку плоду людини з такою поєднаною вадою розвитку, як гідроцефалія та менінгомієлоцеле не вимірювались у зв'язку з його деформацією. Деформація форми та внутрішньої структури поперекових і крижових сегментів виникла в наслідок порушення розвитку хребців відповідного відділу хребта та вентрального вростання у саму речовину спинного мозку прошарку хрящової тканини (рис. 4 Б). В результаті такого вростання сформувалось два центральні канали, які продовжуються до порожнини кінцевого шлуночка. При цьому, слід підкреслити, що локалізація комплексів рухових нейронів, яка притаманна даному періоду розвитку у передніх рогах збереглась.

Підсумовуючи вищевикладене слід вказати, що останні ґрунтовні роботи, які були присвячені дослідженням спинного мозку людини (без аномалій розвитку) відносяться до 50–70-х років минулого сторіччя. Що стосується цитоархітектоники передніх

рогів сірої речовини окремих сегментів, то наші дані збігаються із результатами дослідження Сутулової Н. С. (1974). Автор вказує, що для даного періоду онтогенезу в передніх рогах розташовуються групи бічних та присередніх рухових нейронів. При цьому, на рівні шийного та попереково-крижового стовщень бічна група ядер більша (але автором морфометричні параметри утворів не вказуються). У грудних сегментах рухові ядра займають вентральну частину переднього рогу.

У процесі пренатального розвитку людини сіра речовина бічних рогів спинного мозку піддається цитоархітектонічному диференціюванню. Так, нами підтверджено висновок Егоровой В. А. (1975), що у даний період розвитку у плодів людини без вад розвитку ЦНС відбувається поділ груп клітин у бічних рогах на підгрупи.

Слід зазначити, що з більш детальною інформацією відносно цитоархітектоники сірої речовини задніх рогів, яка притаманна плодам людини 17–18 тижд. внутрішньоутробного розвитку можна ознайомитися у небагатьох англомовних джерелах. Еуге J. та співав. (2002) встановив, що у сірій речовині задніх рогів зосереджені найменші за розмірами клітини, але автор не вказує, що це за клітини (нейрони або клітини глії) та характер їх розташування. Тому слід додати, що найбільші комплекси груп нейро- та гліобластів розташовані у дорсо-латеральних відділах задніх рогів, що у дорослого відповідає драглистій речовині (*lamina spinalis II*).

Загалом, наукові дані щодо структури сегментів спинного мозку мають не систематизований характер, демонстраційний матеріал переважно представлений у вигляді схем. Морфометричних та площинних параметрів, нам нажаль, порівняти не вдалося за браком подібних робіт, і де величини площі сірої та

білої речовини вимірювались у об'ємі (см<sup>3</sup>), наприклад, у роботах Бурдей Г. Д. (1984).

Стосовно порівняльних даних структури та морфометричних параметрів сегментів спинного мозку плодів людини без аномалій ЦНС із плодами з вадами розвитку одного гестаційного терміну, то можна зазначити наступне, що детальними дослідженнями молекулярно-генетичних основ етіопатогенезу та профілактики вроджених дефектів неавральної трубки займалися Beaudin A. E. та Stover P. J. (2009), аномальний розвиток нервової системи у ембріонів людини вивчав Савельєв С. В. (1993), проведені багаточисельні УЗ-дослідження та магнітно-резонансна томографія структур спинного мозку плодів та недоношених новонароджених [4, 8, 13], але, водночас порівняльні дані структури та морфометричних параметрів сегментів спинного мозку авторами не наводяться.

Таким чином, нами встановлено, що відповідно до результатів дослідження плод людини з гідроцефалією і мієломенінгоцеле на основі аналізу морфометричних параметрів значно відстає у своєму розвитку порівняно із плодами без аномалій ЦНС. Також, присутні наступні зміни у внутрішній структурі сегментів протягом спинного мозку: наявність у шийних сегментах задньої серединної щілини, яка простягається до центрального каналу, тому відсутні задні сіра та біла спайки; відносно не виражене у передніх рогах задньо-присереднє ядро; спостерігається стала деформація поперекових та крижових сегментів, що пов'язана із порушенням розвитку відповідних хребців, при цьому зберігається характерне розташування комплексів рухових нейронів передніх рогів; наявність у поперекових та крижових сегментах двох центральних каналів, які закінчуються порожниною кінцевого шлуночка.

### ВИСНОВКИ

Відносні величини довжини хребта та довжини самого спинного мозку значно більші у плодів людини без вад розвитку структур ЦНС, ніж у плода з мієломенінгоцеле. Співвідношення довжини хребта та довжини спинного мозку до ТКД плодів 17–18 тиж. внутрішньоутробного розвитку становить відповідно 71 % та 63 %. У плода з мієломенінгоцеле аналогічні параметри складають 64 % та 53 %.

Морфометричні величини шийних, грудних та поперекових сегментів спинного мозку плодів без аномалій структур ЦНС значно переважають як такі у плода з мієломенінгоцеле, що можна пов'язати із значною відсталістю у розвитку.

Внутрішня структура шийних, поперекових та крижових сегментів плоду з мієломенінгоцеле відрізняється від структури аналогічних сегментів у плодів без вад розвитку ЦНС. У шийних сегментах задня серединна борозна представлена щілиною і сполучається із центральним каналом, тому задні сіра і біла

спайки відсутні. У сірій речовині передніх рогів шийних сегментів не виражене задньо-присереднє ядро. Тонкий пучок задніх канатиків шийних сегментів не виражений.

Поперекові та крижові сегменти у плода з мієломенінгоцеле значно деформовані хрящовою тканиною в результаті порушення розвитку хребців. Як наслідок, утворилося два центральних канали, що продовжуються до порожнини кінцевого шлуночка. У сірій речовині передніх рогів поперекових і крижових сегментів збереглась локалізація комплексів рухових нейронів, яка притаманна даному періоду розвитку. Задні роги сірої речовини значно деформовані. Тонкий пучок задніх канатиків поперекових та крижових сегментів відносно не розвинений.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бурдей Г. Д. Спинной мозг / Г. Д. Бурдей. Саратов : из-во Саратовского университета, 1984. – 235 с.
2. Виссарионов С. В. Комплексное лечение пациента с множественными пороками развития позвоночника и спинного мозга // С. В. Виссарионов, К. Е. Голубев, С. М. Беляничков // Травматология и ортопедия России. – 2011. – № 4. – С. 95–99.
3. Зозуля Ю. А. Пороки развития позвоночника и спинного мозга / Ю. А. Зозуля, Ю. А. Орлов // Здоров'я України. – 2003. – № 78. – С. 4–8.
4. Кирилова Л. Г. Пренатальна діагностика вроджених вад розвитку та гіпоксично-ішемічних уражень ЦНС плода на сучасному етапі / Л. Г. Кирилова // Український медичний часопис. – 2004. – № 5. – С. 98–102.
5. Кирилова Л. Г. Рання діагностика, профілактика, лікування та реабілітація пре- і перинатальних порушень ЦНС у дітей : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : спец. 14. 01. 10 «педіатрія» та 14. 01. 15 «нервові хвороби» / Л. Г. Кирилова. – Київ, 2006. – 32 с.
6. Коростышевская А. М. Роль магнитно-резонансной томографии плода в диагностике врожденных пороков развития / А. М. Коростышевская, А. А. Савелов // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 5. – С. 128–131.
7. Котова Н. В. Молекулярно-генетичні основи етіопатогенезу та профілактики вроджених дефектів неавральної трубки / Н. В. Котова, В. О. Майчук // Інтегративна антропология. – 2012. – № 2. – С. 44–50.
8. Мавропуло Т. К. Ультразвукове дослідження структур спинного мозку у недоношених новонароджених / Т. К. Мавропуло, О. С. Буяльський, В. М. Остромецька // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – № 1. – С. 50–52.
9. Савельев С. В. Аномальное развитие нервной системы у эмбриона человека 3,2 мм длины / С. В. Савельев // Морфология. – 1993. – № 1-2. – С. 25–32.

10. Beaudin A. E. Insights into metabolic mechanisms underlying folate-responsive neural tube defects: a mini review / A. E. Beaudin, P. J. Stover // Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. — 2009. — Vol. 85. — P. 274–284.
11. Development of the fetal spinal cord. Time of ascendance of the normal conus medullaris as detected by sonography / Y. Zalel, O. Lehavi, O. Aisenstein, R. Achiron // J. Ultrasound Med. — 2006. — Vol. 25. — P. 1397–1401.
12. Eyre J. A. Development of the human spinal cord / J. A. Eyre, G. J. Clowry // Brain. — 2002. — Vol. 125. — P. 2134–2136.
13. Garel C. Contribution of fetal MR imaging in the evaluation of cerebral ischemic lesions // C. Garel, A. Delezoide, M. Elmaleh-Berges // Am. J. Neuroradiol. — 2004. — N 9. — P. 1563–1568.
14. Morris J. K. Prevalence of neural tube defect pregnancies in England and Wales from 1964 to 2004 / J. K. Morris, N. J. Wald // Journal of Medical Screening. — 2007. — N 2. — P. 55–59.
15. Twickler D. M. Fetal central nervous system ventricle and cisterna magna measurements by magnetic resonance imaging // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2002. — N 4. — P. 927–931.

Школьников В. С., Гуминский Ю. Й., Тихолаз В. А.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРЫ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ОБРАЗОВАНИЙ СПИННОГО МОЗГА ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА С ПЛОДОМ С ГИДРОЦЕФАЛИЕЙ И СПИННОМОЗГОВОЙ ГРЫЖЕЙ (МИЕЛОМЕНИНГОЦЕЛЕ)**

**Резюме.** В работе представлены результаты исследования морфометрических параметров и структуры сегментов спинного мозга плодов человека без аномалий развития ЦНС в сравнении с плодом человека с гидроцефалией и миеломенингоцеле. Установлены изменения не только в величинах морфометрических параметров, а и во внутренней структуре отдельных сегментов спинного мозга.

**Ключевые слова:** спинной мозг, морфометрические параметры, гидроцефалия, спинномозговая грыжа, миеломенингоцеле.

SHKOLNIKOV V. S., GUMINSKIY Y. Y., TIKHOLAZ V. O.

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE STRUCTURE AND MORPHOMETRIC PARAMETERS FORMATIONS HUMAN FETAL SPINAL CORD TO THE FETUS WITH HYDROCEPHALUS AND SPINA BIFIDA (MYELOMENINGOCELE)**

**Summary.** In the investigate presents the results of the study of morphometric parameters and structure of the spinal cord segments human fetuses without abnormalities of the central nervous system in comparison to the human fetus with myelomeningocele and hydrocephalus. Fitted changes not only in terms of morphometric parameters, and the internal structure spinal segments.

**Key words:** spinal cord, morphometric parameters, hydrocephalus, spina bifida, myelomeningocele.

МИХАЙЛОВА С.В.<sup>1</sup>, ЗАХАРОВА Е.Ю.<sup>2</sup>

ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздравсоцразвития РФ, Москва<sup>1</sup>;

ФГБУ «Медико\_генетический научный центр» РАМН, Москва<sup>2</sup>

## БОЛЕЗНЬ НИММАНА-ПИКА ТИП С

### ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Ниманна–Пика тип С (НПС) — редкое прогрессирующее наследственное аутомно-рецессивное заболевание из группы лизосомных болезней накопления (ЛБН), обусловленное мутациями в гене NPC1 или NPC2. Основная функция белков NPC1 и NPC2 до конца не выяснена. По последним данным, болезнь Ниманна–Пика тип С относят к заболеваниям, при которых происходит нарушение метаболизма холестерина, что приводит к накоплению липидов. НПС — мультисистемное заболевание, при нем наблюдается поражение преимущественно нервной системы, реже — печени, селезенки и легких. При манифестации болезни на первом году жизни ведущими клиническими симптомами являются задержка психомоторного развития, мышечная гипотония, гепатолиенальный синдром, в детском и подростковом возрасте — нарушение походки, приступы катаплексии, вертикальный супрануклеарный офтальмопарез, задержка психоречевого развития, у взрослых — различные психиатрические расстройства, сочетающиеся с мозжечковой атаксией и экстрапирамидными нарушениями. На сегодняшний день основными методами подтверждения диагноза являются молекулярно-генетические тесты и нагрузочный тест с филипином в культуре клеток кожных фибробластов, который позволяет определить степень накопления неэстерифицированного холестерина в лизосомах. В настоящее время для терапии НПС зарегистрирован препарат миглустат, основное действие которого направлено на блокирование начального этапа синтеза большинства гликофинголипидов. Эффективность терапии зависит от возраста появления неврологических нарушений и времени установления диагноза.

### ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Впервые двумя немецкими коллегами доктором А. Niemann в 1914 г. и патологоанатомом L. Pick в 1933 г. была описана гетерогенная группа заболеваний, при которых происходило нарушение метаболизма липидов в организме, что приводило к накоплению сфингомиелина в клетках ретикулоэндотелиальной системы. Забо-

левание из этой группы характеризовались развитием гепатолиенального синдрома, часто в сочетании с неврологическими расстройствами. С тех пор эта группа заболеваний получила название «болезнь Ниманна–Пика». В 1961 г. доктором А. Стокер было предложено разделить болезнь Ниманна–Пика на 4 клинических фенотипа (А, В, С, D). Тип А характеризовался быстро прогрессирующим течением с вовлечением в патологический процесс нервной системы и значительным увеличением печени и селезенки, тип В — увеличением печени и селезенки без поражения нервной системы, типы С и D — неврологическими расстройствами, умеренным увеличением внутренних органов и медленно прогрессирующим течением. В 1966 г. исследователем R. Brady (рис. 1) было



Ален Крокер

Crocker AC: The cerebral defect in Tay-Sachs disease and Niemann-Pick disease. *J Neurochem* 1961, 7:69-80.



Раско Бреди

Brady RO, Kanfer JN, Mock MB, Fredrickson DS: The metabolism of sphingomyelin. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Niemann-Pick disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1966, 55:366-369

Рис. 1. Ученые, внесшие большой вклад в изучение болезни Ниманна-Пика и других лизосомных болезней накопления

показано, что резкое снижение активности фермента сфингомиелиназ наблюдается только у пациентов с клиническими фенотипами А и В, а у больных с типами С и D активность этого фермента была в пределах нормальных значений. В последующем на мышинных моделях (Balb/c) с клиническим фенотипом С было установлено, что при данном заболевании происходит накопление сфингомиелина и холестерина в различных тканях. Результаты этого и более поздних исследований позволили выделить отдельную нозологическую форму — болезнь Ниманна–Пика тип С, связанную с нарушением транспорта холестерина. Первичный молекулярно-генетический дефект NPC был установлен только в 1990 г.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

NPC относится к числу редких наследственных болезней обмена веществ. Заболевание распространено повсеместно. По данным эпидемиологических обследований, проведенных во Франции, Англии и Германии за период с 1988 по 2002 г, частота NPC составила 0,66–0,83, в Австралии — 0,35–2,20 на 100 000 живых новорожденных. В Голландии с 1970 по 1996 г было подтверждено 25 случаев NPC, в Португалии с 1985 по 2003 г — 9 случаев. Истинную частоту NPC оценить довольно сложно в силу сохраняющейся низкой осведомленности врачей об основных клинических проявлениях болезни, а также трудности проведения биохимических и молекулярно-генетических методов тестирования. В дальнейшем, по мере распространения информации о заболевании и более широкого внедрения новых методов диагностики NPC, число выявленных случаев значительно возросло. Во Франции за период с 2000 по 2009 г было выявлено 63 новых случая NPC, что позволило определить частоту заболевания на уровне 0,82 на 100 000 живых новорожденных. В настоящее время считается, что суммарная частота NPC в мире составляет 1:120 000 — 1:150 000. Высокая частота болезни NPC отмечена среди некоторых генетических изолятов: во французской колонии Акадия (Новая Шотландия), в группах бедуинов в Израиле, испанских поселениях в Колорадо и Нью-Мексико (США), что может быть связано с «эффектом основателя».

### ЭТИОЛОГИЯ

Болезнь NPC обусловлена мутациями генов NPC1 и NPC2. Показано, что 95% случаев связано с мутациями гена NPC1 (локус 18q11–q12), около 4% — с мутациями гена NPC2 (локус 14q24), в 1% случаев молекулярно-генетический дефект идентифицировать не удается.

### ПАТОГЕНЕЗ

Молекулярные механизмы развития болезни NPC пока еще полностью не расшифрованы. В отличие от других ЛБН, при NPC накапливаемые метаболиты представляют собой не только сложные, но и разнообразные классы липидов — неэстерифицированный холестерин, сфингомиелин, гликофинголипиды, сфингозин. Другой отличительной чертой NPC является нарушение эндоцитоза и внутрилизосомного метаболизма  $Ca^{2+}$ . При микроскопическом исследовании во всех органах выявляют «пенистые» клетки — так

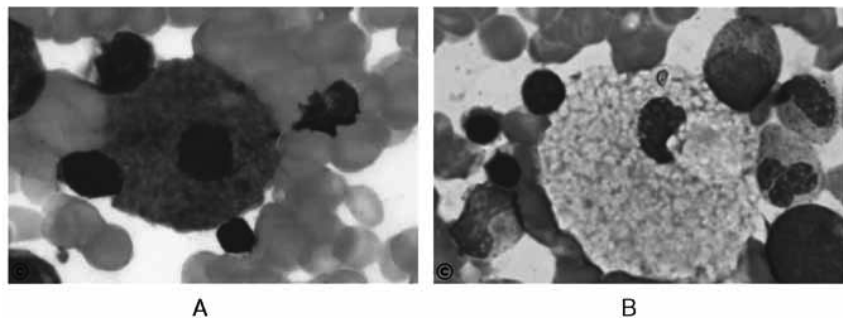


Рис. 2. Клетки Ниманна–Пика. «Seabluе histiocytes» (А) и пенистые клетки (В)

называемые клетки Ниманна–Пика. При использовании специфических окрасок цитоплазма гистиоцитов приобретает цвет морской волны (*seabluе histiocytes*) из-за отложения липопигмента или цероида (рис. 2). Однако эти клетки не так характерны для болезни Ниманна–Пика тип С, как для типов А и В.

Холестерин является одним из важнейших компонентов клеточной мембраны млекопитающих. Его уникальные физико-химические

свойства позволяют стабилизировать мембрану клетки, придают ей определенную «жесткость». Холестерин также является предшественником стероидных гормонов, окистеролов, витамина D и участвует в регулировании многочисленных процессов в клетке. Около 80 % холестерина синтезируется в клетках, остальные 20 % поступают с пищей. Холестерин в крови образует комплексы с особыми белками-транспортёрами — аполипопротеинами. Эти комплексы называются липопротеинами, и в зависимости от размеров и физико-химических свойств их разделяют на несколько групп. В центральной нервной системе единственным источником холестерина является его синтез, поскольку липопротеины низкой плотности (ЛПНП) не могут проникать через гематоэнцефалический барьер. Свободный холестерин синтезируется в клетках глии и, соединяясь с аполипопротеином Е, проникает в нейроны. Гены NPC1 и NPC2 кодируют белки,

отвечающие за транспорт холестерина и липидов внутри клетки. NPC1 относится к семейству генов, кодирующих мембранно-связанные стеролчувствительные белки. Белок NPC2 — внутрилизосомный переносчик/транспортер холестерина. В периферических тканях, после освобождения липопротеина в поздних эндосомах/лизосомах, холестерин освобождается из эфиров холестерина при участии лизосомной кислой липазы. Затем свободный холестерин переносится на белок NPC2 и далее на белок NPC1. После этого свободный холестерин отщепляется от белка NPC1 и переносится на мембрану поздней эндосомы/лизосомы. Далее он может спонтанным образом проникать в цитозоль клетки и затем переноситься в различные части клетки специальными цитоплазматическими переносчиками (рис. 3).

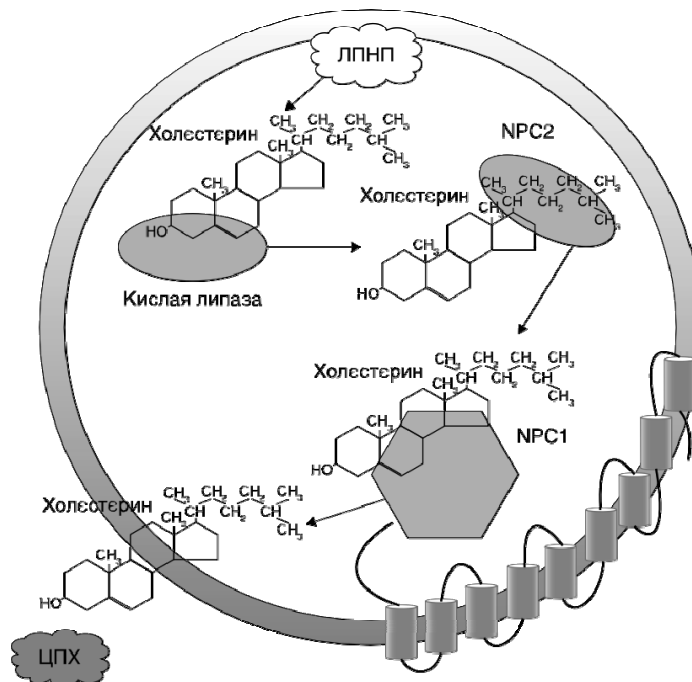


Рис. 3. Модель переноса холестерина в поздней эндосоме/лизосоме. ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЦПХ — цитозольный переносчик холестерина; NPC1 — белок NPC1; NPC2 — белок NPC2

В клетках нервной системы при НПС накапливаемым материалом является не только холестерин, но и разнообразные гликофинголипиды: глюкозилцерамид, сфингозин, лактоцерамид и ганглиозиды GM2 и GM3. Предполагается, что к их накоплению приводят нарушения везикулярного транспорта или вторичное нарушение процессов расщепления гликофинголипидов. Так, в ряде работ было показано, что накопление сфингомиелина происходит в результате снижения активности сфингомиелиназы, обусловленного нарушением ее посттрансляционных модификаций, которые вызваны накоплением холестерина.

### ГЕНО-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ

В гене NPC1 описано более 300 мутаций, около 60 различных полиморфных вариантов. К относительно частым европейским мутациям в гене NPC1 относятся мутации p.Le1061Thr и p.Pro1007Ala. Провести анализ гено-фенотипических корреляций достаточно сложно, поскольку подавляющее большинство больных являются компаунд-гетерозиготами, но на репрезентативных выборках пациентов удалось выявить некоторые закономерности (рис. 4). Например, показано, что при инфантильной форме заболевания характерны нонсенс-мутации (приводящие к появлению стоп-кодона), мутации в области стеролчувствительного домена, замена p.Ala1054Thr, но мутация p.Le1061Thr никогда не встречается у пациентов с этой формой болезни. При молекулярно-генетическом тестировании 40 пациентов испанского происхождения выявлено, что аллель p.Cys177Tyr в гомозиготном состоянии приводит к поздней форме болезни с классическими неврологическими проявлениями. Для гена NPC2 провести такой анализ не представляется возможным, поскольку описаны единичные больные с мутациями в данном гене. Неонатальная и младенческая формы заболевания были описаны у пациентов, имеющих нонсенс-мутации p.Gln45X, p.Cys47X в гомозиготном состоянии, взрослая форма болезни — при мутациях p.Val39Met и p.Ser67Pro в гомозиготном состоянии.



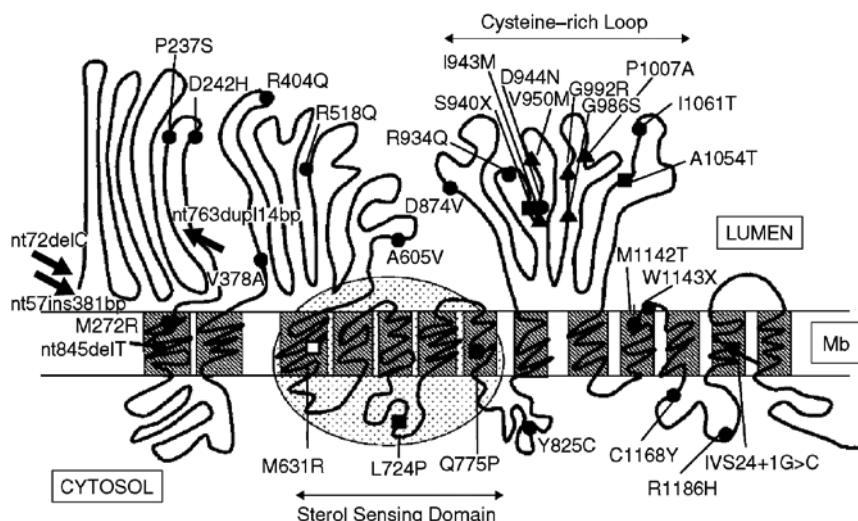


Рис. 4. Распределение мутаций в гене NPC1  
 Vanier: M. T. & Millat: G. Niemann—Pick disease type C // *Clinical Genetics*. 64 (4): 269–281

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

Для НПС характерен выраженный клинический полиморфизм с различными сроками манифестации заболевания: от неонатального периода до взрослого возраста (до седьмого десятилетия жизни). Пик манифестации приходится на юношеский возраст. Продолжительность жизни пациентов с НПС различна — от нескольких дней до 60 лет и старше; в среднем она составляет 10–25 лет от появления первых клинических симптомов. НПС относится к мультисистемной патологии с преимущественным поражением нервной системы, печени, селезенки, в редких случаях — легких. Наиболее четко мультисистемность прослеживается при ранней манифестации заболевания; при позднем начале на первый план выходят прогрессирующие неврологические и психиатрические расстройства. В зависимости от возраста дебюта НПС выделяют несколько ее форм, различающихся по типу течения и продолжительности жизни больных: неонатальную, или тяжелую младенческую (до 3 месяцев жизни), раннюю младенческую (от 3 месяцев до 2 лет), позднюю младенческую (от 2 до 6 лет), юношескую (от 6 до 15 лет) и взрослую (старше 15 лет) (рис. 5).

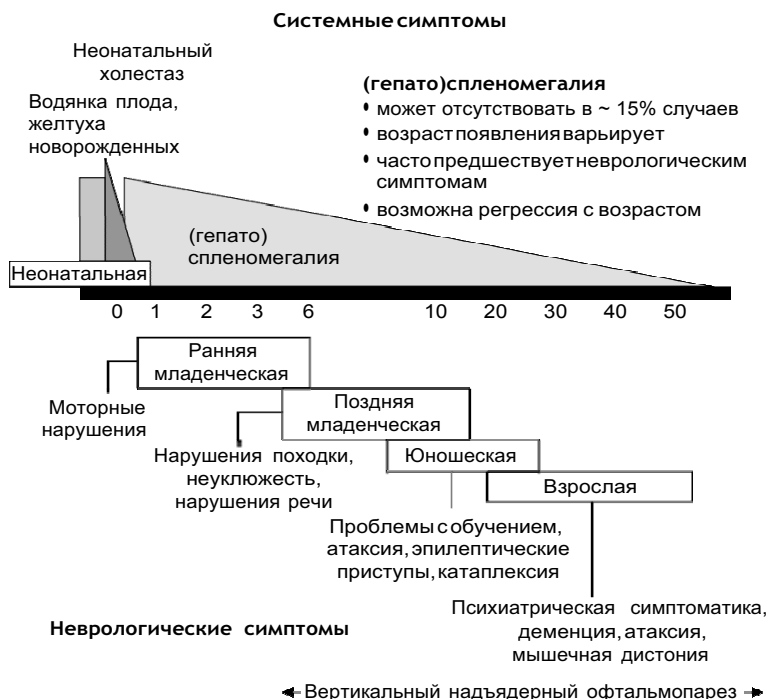


Рис. 5. Клинические проявления НПС  
 Vanier // *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010, 5:16

### **НЕОНАТАЛЬНАЯ ФОРМА**

В неонатальном периоде болезнь НПС, как правило, дебютирует с внутриутробной водянки плода. Нередко у таких пациентов в первые дни или недели жизни появляются различной степени выраженности признаки холестатической желтухи, которые в половине случаев сочетаются с прогрессирующей гепатоспленомегалией. В большинстве случаев признаки желтухи самостоятельно разрешаются ко 2–4-му месяцу жизни, при этом увеличение печени и селезенки сохраняется еще длительное время. В 10% случаев заболевание имеет молниеносное течение с развитием тяжелой формы холестатической желтухи и летальным исходом в первом полугодии жизни от печеночной недостаточности. У большинства больных основными неврологическими симптомами в данном возрастном периоде являются мышечная гипотония и задержка психомоторного развития. У пациентов с мутациями в гене NPC2 заболевание иногда манифестирует с развития тяжелой формы дыхательной недостаточности в сочетании с гепатоспленомегалией или с тяжелого поражения печени, что в ряде случаев приводит к летальному исходу на первом году жизни.

### **РАННЯЯ МЛАДЕНЧЕСКАЯ ФОРМА**

Основные клинические симптомы заболевания появляются в возрасте от 3 месяцев до 2 лет. В некоторых случаях наблюдается изолированная гепатоспленомегалия, которая может быть единственным симптомом НПС длительное время. Среди неврологических нарушений начальным симптомом заболевания является мышечная гипотония, к 8–9 месяцам становится очевидной задержка психомоторного развития, в дальнейшем происходит постепенная утрата приобретенных ранее навыков. Позднее мышечная гипотония трансформируется в спастический тетрапарез, развивается бульбарно-псевдобульбарный синдром. У большинства пациентов отмечают интенционный тремор, снижение слуха, редко — эпилептические приступы. Вертикальный супрануклеарный (надъядерный) офтальмопарез обычно появляется у пациентов старше 2 лет. Этот клинический симптом является очень важным, но долгое время может оставаться незамеченным. В таких случаях первоначально происходит замедление движения глазных яблок по вертикали, постепенно прогрессирующее до полного ограничения вертикального, а иногда и горизонтального взгляда.

### **ПОЗДНЯЯ МЛАДЕНЧЕСКАЯ ФОРМА**

В 60–70% случаев НПС начинается в возрасте от 2 до 6 лет. У многих пациентов первыми симптомами являются гепатолиенальный синдром или изолированное увеличение селезенки различной степени выраженности. Обычно в возрасте 3–5 лет у таких пациентов наблюдаются задержка речевого развития, неустойчивость при ходьбе, неловкость при выполнении тонких движений, частые спотыкания и падения. Нередко отмечаются вертикальный супрануклеарный офтальмопарез и геластическая катаплексия, характеризующаяся кратковременной приступообразно проявляющейся утратой мышечного тонуса, в некоторых случаях приводящей к внезапному падению больного без утраты сознания и обычно возникающей на фоне сильных эмоциональных реакций (часто во время смеха). Реже наблюдается снижение слуха. Иногда развивается демиелинизирующая периферическая полиневропатия. По мере прогрессирования заболевания происходит постепенная утрата ранее приобретенных двигательных и психоречевых навыков, ухудшается походка, появляются дисфагия и дизартрия, присоединяются эпилептические приступы (фокальные, генерализованные тонико-клонические и др.), как правило, резистентные к антиэпилептической терапии, постепенно развивается деменция. В терминальной стадии у пациентов развиваются спастический тетрапарез, бульбарно-псевдобульбарный синдром. Летальный исход обычно наступает в возрасте от 7 до 12 лет от присоединения интеркуррентных инфекций и сердечно-легочной недостаточности. Клинические примеры приведены в Приложении 4.

### **ЮНОШЕСКАЯ ФОРМА**

При юношеской форме заболевания начальные симптомы возникают в возрасте от 6 до 15 лет. В данном возрастном периоде чаще обнаруживают изолированную спленомегалию, реже — гепатоспленомегалию. Ретроспективный анализ показал, что в 10% случаев у пациентов с НПС в раннем неонатальном периоде наблюдались затянувшаяся желтуха и/или гепатоспленомегалия. Дебютные неврологические симптомы НПС в юношеском возрасте неспецифичны, к ним относятся снижение школьной успеваемости, неусидчивость, повышенная двигательная активность, ухудшение почерка, снижение памяти и концентрации внимания. В большинстве случаев пациенты наблюдаются с диагнозами синдрома гиперактивности с дефицитом внимания, диспраксии, дислексии и др. Характерным симптомом для данного возрастного периода является вертикальный супрануклеарный офтальмопарез, который проявляется на первых стадиях заболевания. Нередко встречается геластическая катаплексия, которую могут принимать за эпилептические приступы. Частым симптомом болезни НПС являются

экстрапирамидные нарушения в виде дистонических гиперкинезов, которые изначально возникают только при активных движениях, а в дальнейшем отмечаются и в покое, с вовлечением в патологический процесс мышц конечностей и туловища. Так же как и при младенческой форме болезни, наблюдаются прогрессирующие мозжечковые и когнитивные расстройства. В половине случаев развиваются различные типы эпилептических приступов, резистентных к антиэпилептической терапии. Почти всегда на поздних стадиях болезни НПС в подростковом возрасте развиваются деменция, дегенеративная или декортикационная ригидность, бульбарно-псевдобульбарный синдром. Летальный исход наступает в конце второго — на третьем десятилетии жизни, обычно от интеркуррентных инфекций.

### **ВЗРОСЛАЯ ФОРМА**

Манифестные симптомы взрослой формы болезни НПС обычно появляются на втором-третьем десятилетии жизни, однако это возможно и у пациентов старше 50 лет. Обычно заболевание имеет медленно прогрессирующее течение. Часто у таких пациентов начальным клиническим симптомом является вертикальный супрануклеарный офтальмопарез. В большинстве случаев заболевание дебютирует с различных неврологических и/или психиатрических нарушений. Неврологические симптомы разнообразны и наблюдаются практически у всех пациентов с НПС: атаксия встречается в 76% случаев, вертикальный супрануклеарный офтальмопарез — в 75%, дизартрия — в 63%, интеллектуальные нарушения — в 61%, экстрапирамидные расстройства — в 58%, слепотомегалия — в 54%, дисфагия — в 37%, эпилептические приступы — в 15% случаев.

У 45% больных наблюдаются различные психиатрические нарушения. В таких случаях наиболее часто развиваются острые психозы в виде зрительных и слуховых галлюцинаций, навязчивых мыслей и действий, которые имеют прогрессирующее и рецидивирующее течение. Реже встречаются депрессия, нарушения поведения в виде агрессивности или социальной изоляции. Нередко таким пациентам устанавливаются диагнозы: биполярные расстройства, обсессивно-компульсивный психоз, преходящие зрительные галлюцинации и др. У всех пациентов по мере прогрессирования заболевания развиваются тяжелые двигательные нарушения, бульбарно-псевдобульбарный синдром и деменция.

### **ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ШКАЛА ВЕРОЯТНОСТИ ДИАГНОЗА НПС**

FA. Wijburg и соавт в 2011 г была разработана шкала балльной оценки клинических симптомов и их сочетаний для выявления пациентов с НПС. В создании шкалы приняли участие ведущие эксперты по данному заболеванию из различных стран Европы и США. Шкала основывается на оценке чувствительности и специфичности отдельных симптомов и их сочетаний, перечень которых был составлен экспертами на основании собственного опыта и анализа данных литературы. Каждому симптому который встречается у пациентов с болезнью НПС, было присвоено определенное количество баллов, после тестирования баллы суммируются. По результатам сравнения трех групп пациентов (с подтвержденным диагнозом болезни НПС, с подозрением на НПС, но не подтвержденным диагнозом и пациентами с другими нейродегенеративными заболеваниями, у которых был один из симптомов, характерных для НПС) были установлены баллы, позволяющие заподозрить НПС с большей долей вероятности. Согласно этой шкале диагноз НПС является высоковероятным при наборе суммы баллов более 70, в таком случае пациента необходимо направить в специализированную лабораторию подтверждения или исключения диагноза; от 40 до 69 баллов — необходимо детальное обследование больного с привлечением дополнительных методов диагностики; если сумма баллов менее 40, диагноз считается маловероятным. Диагностическая шкала вероятности диагноза НПС (FA. Wijburg et al., 2011) приведена на рис. 6.

### **ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

На начальных стадиях патологического процесса при МРТ головного мозга патологии, как правило, не обнаруживают. По мере прогрессирования заболевания при МРТ/КТ головного мозга визуализируют кортикальную и субкортикальную атрофию, атрофию мозжечка и перивентрикулярную лейкопатию.

При компьютерной электроэнцефалографии регистрируют диффузное замедление биоэлектрической активности, эпилептиформную активность в зависимости от типа эпилептических приступов.

При проведении аудиометрии и слуховых вызванных потенциалов регистрируют нарушения ответа на звуковую стимуляцию.

### **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

В связи с выраженным клиническим полиморфизмом и неспецифичностью ранних клинических проявлений дифференциальную диагностику нужно проводить с большим числом как наследственных, так и ненаследственных заболеваний. При манифестации заболевания в раннем младенческом

## МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Индекс вероятности НПС	Висцеральные симптомы	Неврологические симптомы	Психиатрические симптомы
Очень высокий 40 баллов/пункт		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вертикальный надъядерный паралич взора <input type="checkbox"/></li> <li>• Геластическая катаплексия <input type="checkbox"/></li> </ul>	
Высокий 20 баллов/пункт	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Затяжная желтуха новорожденных <input type="checkbox"/></li> <li>• <b>Импализованная нефропатия</b> с-нимая спленомегалия (в анамнезе ± в настоящее время) с или без гепатомегалии <input type="checkbox"/></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение когнитивных функций или ранняя деменция <input type="checkbox"/></li> </ul>
Средний 10 баллов/пункт		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Атаксия, неуклюжесть или частые падения <input type="checkbox"/></li> <li>• Дизартрия и/или дисфагия <input type="checkbox"/></li> <li>• Дистония <input type="checkbox"/></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Симптомы психоза <input type="checkbox"/></li> </ul>
Низкий 5 баллов/пункт		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Приобретенная и прогрессирующая мышечная спастичность <input type="checkbox"/></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Резистентность к терапии психиатрических симптомов <input type="checkbox"/></li> <li>• Другие психиатрические симптомы <input type="checkbox"/></li> </ul>
Дополнительно 1 балл/пункт	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Водянка плода <input type="checkbox"/></li> <li>• Сибсы с водянойкой плода <input type="checkbox"/></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гипотония <input type="checkbox"/></li> <li>• Задержка моторного развития <input type="checkbox"/></li> <li>• Судороги (парциальные или генерализованные) <input type="checkbox"/></li> <li>• Миоклонус <input type="checkbox"/></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Деструктивное или агрессивное поведение в детском и подростковом возрасте <input type="checkbox"/></li> </ul>

Баллы по категориям

**Комбинация категорий**

40 баллов/висц. + псих.

40 баллов/висц. + невро.

20 баллов/невро. + псих.

**Семейный риск**

40 баллов/1 степени

10 баллов/2 степени

1 степени: родители или сибсы с НПС

2 степени: двоюродные братья/сестры с НПС

Прогностический балл

Баллы < 40 — низкая вероятность НПС

Баллы 40–69 — необходимо дальнейшее обследование, свяжитесь с НПС-центром для консультации

Баллы ≥ 70 — необходимо направить пациента в НПС-центр для немедленного тестирования на НПС

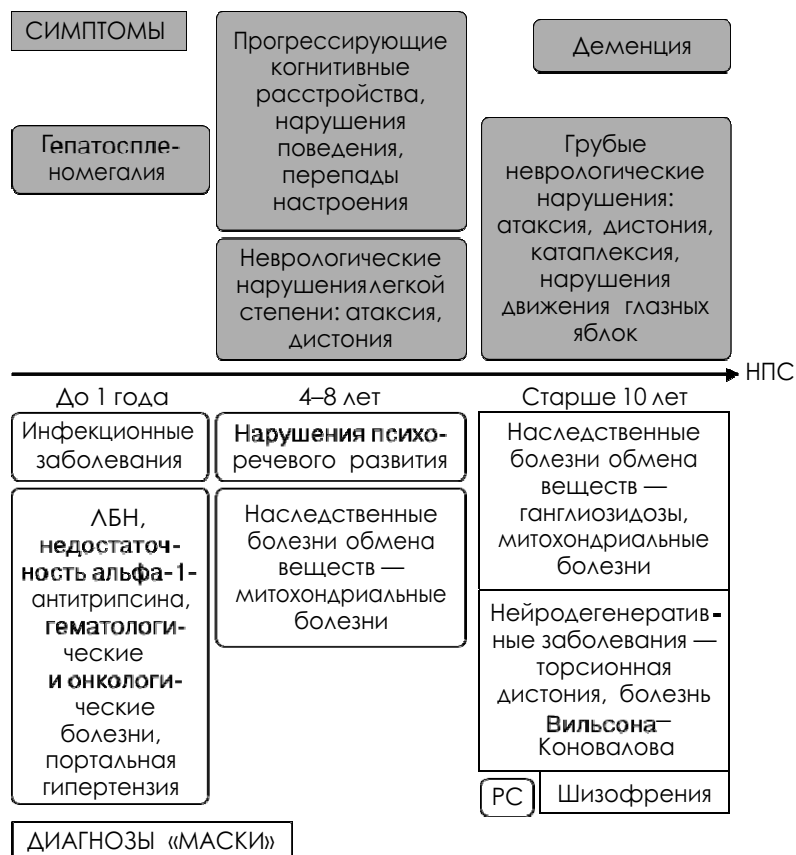
**Рис. 6.** Диагностическая шкала вероятности НПС

Wijburg FA et al. Suspicion index to aid diagnosis of NP-C diseases, an autosomal recessive neurovisceral disorder, DISHE-457725-14 SSIEM2011

возрасте дифференциальный диагноз следует проводить с атрезией желчевыводящих путей, внутриутробными инфекциями, различными наследственными болезнями обмена веществ (тирозинемией, недостаточностью альфа-1-антитрипсина, болезнью Юше, болезнью Ниманна–Пика тип А/В, митохондриальными гепатопатиями), онкологическими заболеваниями (лимфома, гистиоцитоз). При начале заболевания в более позднем возрасте — с объемным образованием головного мозга, лизосомными болезнями накопления (Gm2-ганглиозидоз, болезнь Юше), торсионной дистонией, болезнью Вильсона–Коновалова, митохондриальными и психиатрическими заболеваниями, рассеянным склерозом (РС) (рис. 7).

### ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА НПС

Основным методом лабораторной диагностики НПС является нагрузочный тест с филипином (рис. 8). При окрашивании культуры клеток



**Рис. 7.** Клинические симптомы и диагнозы «маски» НПС

фибробластов наблюдаются интенсивные флуоресцирующие области, сконцентрированные вокруг ядра клетки, которые соответствуют накоплению неэстерифицированного холестерина. Это исследование проводится только в небольшом числе специализированных лабораторий. Дополнительными биохимическими маркерами могут быть: снижение активности сфингомиелиназы в лейкоцитах крови (20–30% от нормы), повышение активности маркерного фермента лизосом — хитотриозидазы в плазме крови. ДНК-диагностика является наиболее предпочтительным методом верификации диагноза. Описано несколько относительно распространенных мутаций в гене NPC1, которые локализованы в 20–22 экзонах гена NPC1, но в большинстве случаев требуется полное секвенирование генов NPC1 и NPC2 для выявления мутаций. Информативность такого тестирования составляет около 94%. Перспективным методом биохимической диагностики является определение производных холестерина. В ряде работ было показано, что в клетках и плазме крови пациентов с болезнью НПС происходит накопление холестан-3,5,6-триола и 7-кетостерола. Уровень этих соединений не повышается в крови у пациентов с другими нейродегенеративными заболеваниями и ЛБН. Также на животных моделях НПС было показано, что концентрация этих соединений снижается на фоне лечения. Определить эти соединения можно с помощью метода газовой хроматографии масс-спектрометрии (ГХ-МС) или высокоэффективной жидкостной хроматографии тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС). Последний метод является предпочтительным, поскольку позволяет определять эти соединения в небольшом количестве биологического материала и не требует длительной пробоподготовки, как при ГХ-МС. Возможно, что уже в ближайшее время данный методический подход будет применяться для первого этапа диагностики НПС.

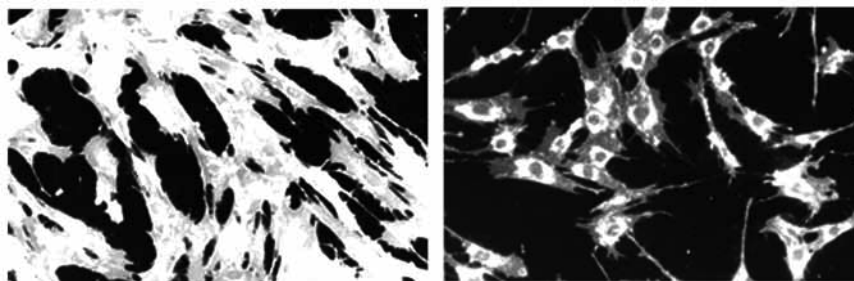


Рис. 8. Тест с филипином: А — норма; В — НПС (характерное перинуклеарное накопление липидов)

#### МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Болезнь НПС наследуется по аутосомно-рецессивному типу как и большинство наследственных болезней обмена веществ. Оба родителя являются носителями мутации, и риск рождения больного ребенка составляет 25% на каждую беременность. Этот риск является высоким, но современная медицина располагает возможностями пренатальной и преимплантационной диагностики. ДНК-диагностика является единственным надежным методом для тестирования на ранних сроках беременности (8–11 недель). Если диагноз был установлен биохимическими и гистохимическими методами, семье рекомендуется проведение молекулярно-генетических исследований. Необходимо направить семью на медико-генетическое консультирование, чтобы родители (и в ряде случаев сам пациент) знали о генетическом риске. Родители обязательно должны быть проинформированы как о возможностях пренатального обследования, так и о потенциальных осложнениях инвазивной диагностики.

#### ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ НПС

Лечение НПС основано на знании основных патофизиологических механизмов заболевания. Первоначально казалось, что подход к лечению НПС очень прост: снизить уровень холестерина и таким образом остановить прогрессирование заболевания. Эта уверенность подкреплялась тем, что существует большое разнообразие высокоэффективных лекарственных препаратов, снижающих холестерин. В 1993 г было показано, что применение таких препаратов снижает уровень холестерина в печени и сыворотке крови пациентов с болезнью НПС, но, к сожалению, это не оказывало никакого влияния на неврологическую симптоматику. В дальнейшем исследования были направлены на снижение уровня других токсичных метаболитов, таких как сфингомиелин, сфингозин, с помощью субстрат-редуцирующей терапии, и этот подход оказался более эффективным.

**СУБСТРАТ-РЕДУЦІУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ**

Миглустат (N-бутилдеоксидожирамицин; NB-DNJ; OGT-918) — небольшая молекула иминосахара, которая обратимо ингибирует глюкоцерамидсинтазу первого фермента, участвующего в синтезе гликозиллипидов. На животных моделях с НПС было убедительно продемонстрировано, что на фоне лечения снижается накопление ганглиозидов, останавливается нейрональная дисфункция и значительно (на 25%) увеличивается продолжительность жизни у леченых животных. Способность миглустата проникать через гематоэнцефалический барьер указывала на возможность применения препарата при ЛБН с преимущественным вовлечением в патологический процесс нервной системы (рис. 9). На основании результатов рандомизированных плацебоконтролируемых клинических испытаний и динамического наблюдения пациентов с НПС в январе 2009 г Завеска® (миглустат) был одобрен как препарат для лечения прогрессирующих неврологических нарушений при болезни НПС как у взрослых, так и у детей. Терапия данным препаратом является единственным видом терапии НПС, которая позволяет замедлить прогрессирование болезни и не имеет выраженных побочных эффектов. Препарат Завеска® назначают перорально, он разрешен к применению с 4-летнего возраста. Рекомендуемая дозировка для взрослых и детей старше 12 лет — 200 мг 3 раза в день. Для детей от 4 до 11 лет дозировку определяют исходя из площади поверхности тела. Информация о препарате Завеска® приведена в Приложении 1. Поскольку при приеме препарата часто наблюдается диарея, связанная с блокированием фермента, расщепляющего ди- и олигосахара, рекомендовано соблюдение диеты с пониженным их содержанием в первые три недели терапии с постепенным ее расширением в последующем. Рекомендации по диетотерапии при болезни НПС приведены в Приложении 2.

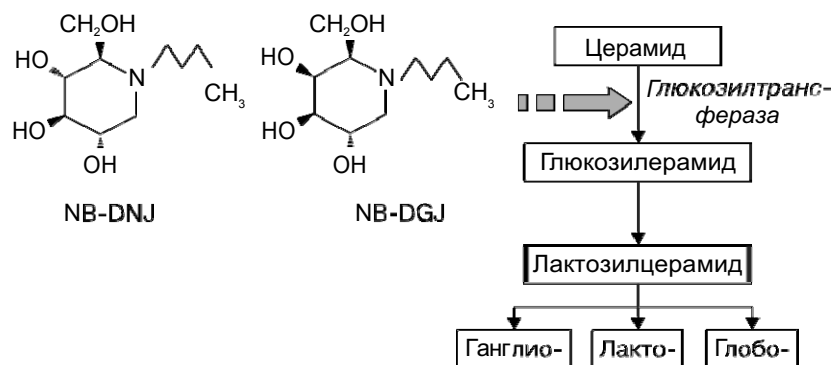


Рис. 9. Субстрат-редуцирующая терапия. Стрелкой обозначено место действия ингибиторов фермента при субстрат-редуцирующей терапии

**ЦИКЛОДЕКСТРИНЫ**

Циклодекстрины — углеводы, в составе которых остатки D-(+)-глюкопиранозы объединены в макроциклы α-D-1,4-гликозидными связями. Несмотря на то что циклодекстрины не способны свободно проникать через мембрану клетки, они могут переноситься внутрь путем пиноцитоза. β-циклодекстрин (НРВСД) состоит из семи β-1,4-глюкопиранозных единиц. В ряде работ было показано, что введение этого соединения внутривнутрибрюшинно или интратекально «нокаутным» мышам (NPC -/-) замедляет прогрессирование неврологических нарушений и увеличивает продолжительность жизни у животных. Считается, что циклодекстрины могут брать на себя функцию мутационно измененных белков NPC1 и NPC2 в эндосомах и лизосомах. Возможно, что создание лекарственных форм на основе циклодекстринов станет одним из методов терапии болезни НПС.

**ХИМИЧЕСКИЕ ШАПЕРОНЫ**

Ряд мутаций в генах приводит к нарушениям фолдинга (сворачивания) белка и вызывает либо его накопление, либо быстрое расщепление. Это, как правило, миссенс-мутации и небольшие делеции без сдвига рамки считывания, которые не затрагивают функционально значимые домены белка (такие, как активные центры, рецептор-связывающие сайты). Такие белки сохраняют функциональную активность, если они достигли места своего назначения. В биохимии уже давно известно, что некоторые соединения могут служить стабилизаторами белков, помогают им образовывать более устойчивую конформацию. Эти вещества получили название «химических шаперонов» по аналогии с белками шаперонами, которые принимают участие в поддержании третичной структуры и доставке синтези-

рованных белков в клетки. Мутация p.Ile1061Thr в гене NPC1 относится к числу мутаций, приводящих к нарушению фолдинга белка. Эти данные позволяют надеяться, что создание высокоспецифичных фармакологических шаперонов возможно и для этого заболевания, наряду с другими ЛБН.

### **СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

Пациентам с неврологическими нарушениями показано проведение симптоматической терапии с тщательным подбором лекарственных препаратов, направленных на их коррекцию. Судороги обычно резистентны к проводимой антиэпилептической терапии, особенно на поздних стадиях заболевания. Для лечения катаплексии применяют трициклические антидепрессанты (анафранил, протриптилин, модафинил). Антихолинергические средства назначают при мышечной дистонии, треморе. Физиотерапевтические процедуры необходимы для снижения мышечного тонуса и профилактики развития контрактур. При нарушениях сна хорошо зарекомендовал себя мелатонин. При выраженных бульбарно-псевдобульбарных нарушениях решают вопрос об установлении назогастрального зонда или гастростомы.

### **ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ БОЛЬНЫХ С НПС**

НПС относится к прогрессирующим неврологическим заболеваниям. С целью оценки эффективности лечения, предупреждения развития побочных эффектов на фоне специфической терапии необходимо активное динамическое наблюдение за больными с НПС, включающее комплекс диагностических, профилактических и лечебно-оздоровительных мероприятий.

### **ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ С НПС**

В связи с медленно прогрессирующим течением болезни пациентам с НПС показано регулярное клиническое обследование с оценкой всех основных педиатрических/терапевтических параметров, начиная с анализа антропометрических данных и заканчивая полным психологическим тестированием. Больной должен наблюдаться в многопрофильной больнице и проходить плановые осмотры и, по показаниям, консультации у врачей различных специальностей: невролога, педиатра, диетолога, офтальмолога, гематолога, врача лечебной физкультуры и физиотерапевта. В процессе обследования необходимо: 1) осуществлять тщательный сбор анамнеза жизни и заболевания; 2) оценивать антропометрические данные (вес, рост); 3) составлять стандартный протокол по оценке соматического статуса больного; 4) проводить тщательный неврологический осмотр; 5) определять уровень психомоторного развития по общепринятым международным шкалам; 6) вести видеодокументацию; 7) проводить психологическое тестирование с целью оценки речевых нарушений, интеллектуального и психосоциального развития пациента (табл. 1).

*Таблица 1*

**Диспансерное наблюдение пациентов с НПС**

параметры	периодичность повторных обследований
<b>Общие</b>	
полное физикальное обследование, включая измерение роста, веса, окружности головы	каждые 6 мес
<b>Неврологическое обследование</b>	
оценка по шкале инвалидности Нпс	каждые 6 мес
видеозапись основных двигательных функций	каждые 6–12 мес
видео-кЭЭ-мониторинг, по возможности, дневного или ночного сна	каждые 6–12 мес
<b>Другие показатели</b>	
оценка психоневрологического статуса	каждые 6–12 мес
аудиометрия, слуховые вызванные потенциалы	каждые 6–12 мес
Зрительные вызванные потенциалы	каждые 6–12 мес
Бинокулярная электроокулография (регистрация саккадических движений глаз)	каждые 6–12 мес
<b>Лабораторные показатели</b>	
Биохимический анализ крови (аст, алт, кальций общий)	каждые 6–12 мес
общий анализ крови	каждые 12 мес
Исследование активности фермента хитотриозидазы плазмы крови (по возможности)	каждые 12 мес
УЗИ органов брюшной полости	каждые 12 мес
Мрт или кт головного мозга	каждые 12 мес

### ЛАБОРАТОРНЫЙ МОНИТОРИНГ У БОЛЬНЫХ С НПС

Всем больным необходим регулярный контроль общего анализа крови, биохимического анализа крови с исследованием уровня кальция, печеночных трансаминаз, специфического маркера лизосом — активность хитотриозидазы в плазме крови (см. табл. 1).

### НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ ПРИ НПС

Всем больным проводят нейрорадиологические (МРТ/КТ) исследования головного мозга. МРТ-исследования проводят в стандартных последовательностях SE и FSE в T1 и T2 взвешенном изображении в аксиальной, коронарной и сагиттальной проекциях, в ряде случаев применяют режимы «инверсия—восстановление» с редуцированным сигналом от свободной жидкости (FLAIR). Проведение МРТ/КТ головного мозга показано при установлении диагноза, далее 1 раз в год — для оценки скорости прогрессирования заболевания (см. табл. 1).

### ШКАЛА ОЦЕНКИ ИНВАЛИДНОСТИ НПС

Шкала оценки инвалидности НПС позволяет оценить скорость прогрессирования заболевания и эффективность проводимой терапии. Впервые в 2006 г доктором С. Iturriaga и соавт. была разработана шкала инвалидности НПС на основании анализа основных неврологических нарушений, характерных для заболевания, включая оценку самостоятельной ходьбы, манипуляций руками, речевых функций и глотания. Была предложена пятибалльная оценка каждой функции. Степень неврологических нарушений оценивается в баллах от 1 (отсутствие нарушений) до 5 (утрата функции). В 2010 г данная шкала доктором М. Pineda и соавт. была дополнена, что позволяет более точно оценивать степень прогрессии заболевания и эффективность проводимой терапии (табл. 2).

Для объективизации прогрессирования неврологических нарушений рекомендуется ведение видеодокументации по стандартному протоколу (Приложение 3).

Для динамического контроля отдельных специфических неврологических функций, таких как глазодвигательные нарушения, можно применять методику видеозаписи с последующей компьютерной обработкой и оценкой пика скорости, амплитуды и продолжительности вертикальных/горизонтальных движений глаз.

Таблица 2

Модифицированная шкала инвалидности больных с НПС (М. Pineda et al., 2010)

способность к передвижению	баллы	речь	баллы
Норма	1	Норма	1
самостоятельная ходьба	2	Легкая дизартрия (понимаемая речь)	2
помощь вне помещения	3	тяжелая дизартрия (понятна семье)	3
помощь внутри помещения	4	Невербальная коммуникация	4
передвижение только с помощью инвалидного кресла	5	отсутствие коммуникации	5
манипуляции руками		глотание	
Норма	1	Норма	1
Легкая дисметрия/дистония (возможны самостоятельные манипуляции)	2	периодическая дисфагия	2
средней выраженности дисметрия/ дистония (требуется помощь, может есть самостоятельно)	3	ежедневная дисфагия	3
тяжелая дисметрия/дистония (требуется помощь постоянно)	4	Нарушения глотания, требующие установления назо-гастрального зонда или гастростомы	4
судороги		глазодвигательные нарушения	
редкие эпилептические приступы	1	Замедление движения глазных яблок по вертикали при слежении за неврологическим молоточком	1
Эпилептические приступы, отвечающие на лечение антиэпилептическими препаратами	2	супрануклеарная вертикальная офтальмоплегия	2
Эпилептические приступы, резистентные к антиэпилептической терапии	3	тотальная офтальмоплегия	3

Для оценки функции глотания используется видеопротокол радиографического флюороскопического исследования или визуальная оценка возможности проглатывания различных по консистенции видов пищи (жидкость, пюре, мягкая пища и твердая пища). Для контроля за двигательными нарушениями разработан стандартный индекс Хаузера, который отражает способность пациента пройти 7,62 м (25 футов). Ходьбу оценивают по шкале от 0 баллов (самостоятельная ходьба не нарушена) до 5 баллов (ходьба возможна только при двусторонней поддержке, пациент проходит 7,62 м более чем за 20 с) и 9 баллов (тяжелая инвалидизация пациента, может передвигаться только в кресле-каталке).



Также важную информацию можно получить с помощью дополнительных тестов, таких как кинематический анализ — с помощью акселерометра изучают степень выраженности тремора.

Поскольку у пациентов с НПС часто наблюдаются психиатрические расстройства и снижение когнитивных функций, всем пациентам показана консультация психиатра. В России для оценки степени когнитивных нарушений используется шкала Векслера.

### ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

НПС относится к прогрессирующим заболеваниям. Скорость прогрессирования у пациентов различна: от быстрого фульминантно до медленного хронического типа течения в зависимости от возраста начала болезни. Чем раньше заболевание манифестирует, тем быстрее оно прогрессирует.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До сих пор НПС остается «загадочным» заболеванием. До конца не выяснены функции белков NPC1 и NPC2, не понятно, почему метаболизм холестерина страдает преимущественно в головном мозге и в меньшей степени в других органах. Существуют определенные трудности подтверждающей диагностики: проведение филипинного теста требует длительного культивирования клеток, а молекулярно-генетические тесты также относятся к числу дорогостоящих, к тому же их не всегда просто интерпретировать. Однако, несмотря на все вышесказанное, для данного заболевания разработано специфическое лечение — препарат миглустат (Завеска®). Миглустат позволяет стабилизировать состояние пациентов и/или приводит к улучшению неврологических расстройств, а эффективность терапии зависит от времени установления точного диагноза. Необходимо продолжение исследований по изучению патогенеза этого тяжелого инвалидизирующего заболевания для создания новых высокоэффективных методов лечения.

### ПРИЛОЖЕНИЕ 1

## ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЗАВЕСКА®

Завеска®

**Международное непатентованное название:** миглустат **Форма выпуска:** Капсулы для приема внутрь, 100 мг  
N 84 *Регистрационный номер ЛСР-008892/09*

Миглустат — ингибитор глюкозилцерамидсинтазы (первый фермент синтеза большинства гликолипидов). Миглустат способен снижать синтез глюкозилцерамидов и применяется при болезни Юше I типа и при болезни Ниманна—Пика типа С в качестве субстрат-редуцирующей терапии.

#### Показания к применению

Лечение прогрессирующих неврологических симптомов у взрослых и детей с болезнью НПС.

#### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата
- Возраст пациентов с болезнью Ниманна—Пика младше 4 лет (недостаточно клинического опыта)
- Беременность, период лактации

#### Способы применения и режим дозирования

При болезни НПС рекомендуемая доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 200 мг 3 раза в день. Детям от 4 до 12 лет дозу препарата подбирают в каждом случае индивидуально исходя из площади поверхности тела (табл. 3).

Таблица 3

Расчет дозы препарата Завеска® исходя из площади поверхности тела для детей от 4 до 11 лет

площадь поверхности тела (м2)	рекомендованная доза
>1,25	200 мг 3 раза в день
>0,88–1,25	200 мг 2 раза в день
>0,73–0,88	100 мг 3 раза в день
>0,47–0,73	100 мг 2 раза в день
≤0,47	100 мг 1 раз в день

Терапевтическая доза препарата Завеска® достигается постепенно, в зависимости от переносимости препарата. Например, суточная доза пациента старше 12 лет составляет примерно 400 мг. Таким пациентам первоначально назначают препарат Завеска® в дозе 100 мг в сутки, ежедневно; при хорошей переносимости и отсутствии побочных эффектов постепенно повышают дозу на 100 мг

х 1 раз неделю до разрешенной исходя из площади поверхности тела. Применяют за 2 ч до или через 2 ч после основного приема пищи. Поскольку при приеме препарата часто наблюдаются желудочно-кишечные расстройства, связанные с блокированием фермента, расщепляющего ди- и олигосахара, показано назначение диеты с пониженным их содержанием в первые 3 недели терапии. Диетотерапия назначается за 3 дня — 2 недели до начала терапии препаратом Завеска® с последующим расширением в течение нескольких месяцев (Приложение 2).

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА

Рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, проведенное М.С. Patterson и соавт. в 2007 г, зарегистрировало у пациентов с НПС, принимавших миглустат в течение 12 месяцев в двойной дозе, в сравнении с используемой при болезни Гюше дозировкой, положительную динамику или стабилизацию основных неврологических нарушений. Было показано, что у больных улучшались функция глотания, когнитивные функции, скорость саккадических движений глазных яблок, не наблюдалось значительного снижения слуха и ухудшения походки. В связи с повышением дозы препарата Завеска® никаких неожиданных побочных эффектов выявлено не было.

Наиболее частыми побочными эффектами при применении данного препарата у взрослых являются диарея (89,3%), метеоризм (75,0%), снижение массы тела (46,4%), реже наблюдаются тошнота, рвота, боли в животе, запоры. Со стороны нервной системы возможны: тремор (57,1%), головные боли (39,3%), общая утомляемость (46,4%). У детей были отмечены следующие побочные эффекты: диарея (67%), метеоризм (33%), снижение массы тела (25%).

Серьезные нежелательные явления отмечались у 4 пациентов, ни у одного из них это не было связано с исследуемым лекарственным средством.

#### ПРИЛОЖЕНИЕ 2

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИЕТОТЕРАПИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МИГЛУСТАТ

При применении препарата Завеска® у больных с НПС могут наблюдаться диарея, боли в животе, метеоризм, связанные с блокированием фермента, расщепляющего ди- и олигосахариды. Некоторые из углеводов, входящих в наш рацион, являются дисахаридами. В процессе пищеварения они подвергаются трансформации под действием ферментов дисахаридаз, а затем всасываются в тонком кишечнике в форме моносахаридов. Основными дисахаридами являются: лактоза, состоящая из галактозы и глюкозы; сахароза, состоящая из фруктозы и глюкозы; мальтоза, состоящая из 2 молекул глюкозы; крахмал состоит из множества молекул глюкозы и гидролизуется на мальтозу и изомальтозу. При отсутствии или снижении активности ферментов дисахаридаз не происходит превращения дисахаридов в моносахариды, что приводит к накоплению дисахаридов и клиническим проявлениям, таким как боли в животе, метеоризм, диарея и др. Для устранения или уменьшения выраженности гастроэнтерологических проблем (диареи, тошноты, эпизодов рвоты, снижения веса, болей в животе) при применении данного препарата рекомендуется соблюдение диеты с пониженным содержанием дисахаров и олигосахаров в первые недели терапии, с последующим ее расширением за счет продуктов, указанных в графе «Ограничить» (табл. 4). На первом этапе назначения субстрат-редуцирующей терапии желательна назначение пробиотиков, которые снижают риск возникновения желудочно-кишечных проблем и улучшают работу кишечника. Наиболее подходящими являются пробиотик *Lactobacillus reuteri Protectis* и биоферменты, например тилактаза. При длительной диарее и болях в животе показано назначение препарата Лоперамид, при длительной абдоминальной боли — препарата Тримебутин. Во время применения препарата Завеска® необходимо назначать дополнительно жирорастворимые витамины (А, D, Е, К), особенно в первые 3–6 месяцев терапии.

Назначение диеты проводят последовательно, в три этапа: 1) строгая диета с исключением дисахаридов; 2) расширенная диета с постепенным введением продуктов питания, содержащих дисахариды; 3) практически обычный рацион с исключением продуктов, которые плохо переносятся. Продолжительность каждого этапа варьирует от нескольких недель до нескольких месяцев. Соблюдение диеты позволяет снизить побочные эффекты препарата Завеска® и обеспечивает достаточное поступление необходимых веществ и энергии для нормального функционирования организма.

На первом этапе предусмотрено строгое соблюдение диетических рекомендаций с исключением основных дисахаридов: лактозы, которая содержится главным образом в молоке и молочных продуктах; сахарозы (промышленного сахара), содержащейся во всех сладких продуктах питания и напитках [сахарозу необходимо заменить на глюкозу (продается в аптеках) или фруктозу (продается в магазинах

## METHODICAL RECOMMENDATION

диетического питания)]; крахмала, содержащегося в мучных продуктах; олигосахаридов, являющихся сложными сахарами и содержащихся в определенных продуктах питания (бобовые, соевые и др.).

Таблица 4

### Группы продуктов, которые следует исключить/ограничить/применять без ограничений в первые недели терапии препаратом Завеска®

избегать	ограничить	без ограничений
<i>Мучные изделия, крупы</i>		
хлеб белый, выпечка, печенье	хлеб черный, макароны	
хлопья для завтрака с молоком	хлопья без молока, кукуруза	
рис, бобовые	Манка	Гречка
<i>Мясные/рыбные изделия, жиры</i>		
колбасные изделия		все виды натурального мяса, яйца
		все растительные жиры
		все виды натуральной рыбы, морепродукты, рыбные консервы в масле
<i>Молочные продукты</i>		
все молочные продукты (молоко, творог, йогурт), кроме отдельных сортов сыра	Молоко с содержанием лактозы менее 90%	прессованный сыр (Гауда, Эдамер)
<i>Овощи/фрукты</i>		
капуста, лук, огурцы	картофель, свекла	все свежие, замороженные овощи (кроме перечисленных в других разделах)
	Натуральные фруктовые соки, пюре	Несладкие фрукты
<i>Десерты, напитки</i>		
Десерты, сладости	орехи	Глюкоза, фруктоза, мед
варенье, сиропы, сладкие соки, газированные напитки		травяные чаи с глюкозой, отвар шиповника

Практические рекомендации по назначению диетотерапии пациентам с НПС, находящимся на лечении препаратом Завеска®

### ПЕРВЫЙ ЭТАП ДИЕТОТЕРАПИИ

1. Необходимо исключить из пищевого рациона продукты питания, указанные в графе «ИЗБЕГАТЬ», особенно содержащие крахмал.
2. Рекомендован раздельный прием препарата Завеска® с пищей во избежание возникновения гастроэнтерологических проблем (тошноты, рвоты, метеоризма, диареи, снижения веса и др.).
3. Приготовление пищи необходимо осуществлять с небольшим количеством жиров (например, не применять жаренье во фритюре), также желательнее не употреблять соусы. Предпочтение следует отдавать мясу на гриле, вареной или запеченной на гриле пище, рыбе, приготовленной в бульоне, в фольге, запеченной на гриле, если это не вызывает чувства тяжести в желудке и/или вздутия живота.
4. Выбирать продукты (сосиски, паштеты, колбасу и др.) с низким содержанием жира.
5. Следует избегать употребления продуктов питания с кислым вкусом, особенно соков натошак, напитков, содержащих кофеин (чай, кофе, содовая и др.), а также овощей с резким вкусом (капуста белокочанная, цветная капуста, перец, лук, огурцы) и специй.
6. Необходимо вести пищевой дневник с указанием продуктов питания, которые вводятся, с указанием их переносимости.
7. При возникновении диареи следует употреблять вареные овощи и фрукты, а также вести дополнительный прием жидкости для предупреждения обезвоживания.

### ВТОРОЙ ЭТАП ДИЕТОТЕРАПИИ

Если при соблюдении диеты первого этапа в течение нескольких недель не возникли гастроэнтерологические нарушения, возможно постепенное введение в рацион продуктов питания, указанных в графе «ОГРАНИЧИТЬ», при тщательном наблюдении за их переносимостью. Не рекомендуется вводить в рацион более одного продукта в один день. Например, можно попробовать ввести один натуральный йогурт или 125 мл молока с лактозой (молоко, содержащее 90% лактозы и менее, продается в гипермаркетах) во время еды. При хорошей переносимости через несколько дней можно попробовать ввести в рацион кусочек хлеба вместо сухарей или гренков и вновь следить за переносимостью продуктов. При возникновении желудочно-кишечных проблем следует вернуться к прежнему рациону и

соблюдать его в течение 4 недель, а затем возобновить постепенное расширение диеты, например увеличить количество употребляемых йогуртов и/или молока с лактозой до двух йогуртов в день или одного йогурта и 125 мл молока в день. Далее надо постепенно увеличивать потребляемое количество овощей, содержащих крахмал; постепенно вводить или увеличивать количество сырых овощей и фруктов. При возникновении любых гастроэнтерологических расстройств необходимо вновь вернуться к предыдущей диете и соблюдать ее в течение 4 недель. Если при повторном введении большинства продуктов питания, употребления которых ранее было не рекомендовано, у пациента не развиваются желудочно-кишечные проблемы, можно постепенно продолжать расширение диеты до практически нормального рациона питания. Примерное меню приведено в табл. 5.

Таблица 5

Примерные меню для пациентов детского возраста с НПС, находящихся на лечении препаратом Завеска®

меню	завтрак	2-й завтрак	обед	полдник	ужин
1	тост с медом, 20/10 г. Банан. отвар шиповника с глюкозой/медом, 200 мл	пюре из свежей моркови с яблоком. тост с сыром, 20/50 г. травяной чай, 200 мл	суп овощной на мясном бульоне, 200 мл. рыба тушеная с картофелем, 150/150 г. компот из сухофруктов с глюкозой/медом, 200 мл	оладьи из кабачка, 100 г. травяной чай, 200 мл	котлеты из говядины с гречкой, 150/150 г. вода минеральная без газа, 200 мл
2	яичница из 2 яиц. отвар шиповника, 200 мл	тосты с сыром, 15/50 г. чай травяной, 200 мл. яблоко	салат из свежих помидоров/ болгарского перца, заправленный растительным маслом, 100 г. суп с фрикадельками, 150 мл. рагу из кролика с рисом, 150/150 г. компот, 200 мл	фруктовое пюре (яблоко, морковь), 50 г. чай травяной, 200 мл	курица жареная с овощным рагу (морковь, кабачки, картофель), 200 г. вода минеральная, 200 мл. тост с медом, 10/15 г
3	хлопья (овсяные) с медом, изюмом, курагой, 150 г – заварить кипятком, добавить мед. отвар шиповника, 200 мл	тост с сыром, 15/50 г. фруктовый салат/пюре, 50 г. вода минеральная, 200 мл	суп-уха, 200 мл. свинина тушеная с гречкой, 150/150 г. компот, 200 мл	тост с медом, 15/10 г. яблоко. отвар шиповника, 200 мл	Запеканка рисово-морковная (без добавления молока), 150 г. чай травяной, 200 мл
4	каша пшенная (без молока), 150 г. отвар шиповника, 200 мл	оладьи из кабачка, 50 г. чай травяной, 200 мл. Морковно- яблочное пюре, 50 г	салат рыбный (рыбные консервы в масле, яйцо, отварной картофель), 100 г. рагу из овощей с говядиной (морковь, кабачки, картофель), 200 г. компот, 200 мл	тост с медом, 15/10 г. Банан или другой фрукт. травяной чай, 200 мл	каша тыквенно- рисовая (без молока), 200 г. сыр, 30 г. вода минеральная, 200 мл
5	яйцо вареное, 2 шт. тост с сыром, 15/30 г. травяной чай, 200 мл	фруктовое пюре, 50 г. отвар шиповника, 200 мл	суп-лапша куриный, 200 мл. Мясо свинина с рисом, 150/150 г. компот, 200 мл	тост с медом 15/10 г. травяной чай, 200 мл	салат мясной (отварное мясо, картофель, морковь), 100 г. рыба в фольге с гречкой, 150/150 г.; минеральная вода, 200 мл

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ОТДЕЛЬНЫХ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ У БОЛЬНЫХ С НПС, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЛЕЧЕНИИ ПРЕПАРАТОМ ЗАВЕСКА® (см. табл.4).**

1. Разрешены все виды свежего мяса (говядина, баранина, свинина, кролик, курица, индейка), яйца, рыба, морепродукты. Приготовление предпочтительно на гриле (решетке) или тушение, при жарке использовать только растительное масло (небольшое количество). Не разрешается добавление молока в полуфабрикаты (котлеты) и соус. Следует избегать острых приправ и панирования в сухарях при жарке. При приготовлении яиц не применять молоко (омлет), не использовать для приготовления животные жиры.

2. Разрешены свежие и тушеные овощи (морковь, кабачки, тыква, помидоры). Картофель можно употреблять ограниченно (2 раза в неделю в качестве гарнира), употребления капусты, лука, огурцов на первом этапе следует избегать (возможно добавление небольшого количества в супы).

3. Не применять молоко для приготовления овощных пюре! Для жарки, тушения использовать только растительное масло. Рекомендуются смешанные пюре из свежей моркови с яблоком и другими фруктами (можно добавить мед).

4. Разрешено применение без ограничений гречневой и овсяной крупы (с добавлением растительных жиров, без молока); рис и пшеничную крупу надо ограничить (1–2 раза в неделю). На первом этапе не рекомендуются манная крупа, бобы, соя, горох, фасоль. Зеленую стручковую фасоль лучше не употреблять.

5. Рекомендовано исключение молочных продуктов (молоко, творог, сметана, йогурт, кефир) на первом этапе. Разрешены прессованные сыры без ограничений.

6. На первом этапе не рекомендуются мучные изделия (белый хлеб, макароны); следует исключить кондитерские изделия (пирожки, булки, печенье, торты); ограничить употребление супов. Разрешены сухари из муки грубого помола, черный хлеб. Через 2–3 недели рацион можно расширить за счет макарон (1 раз в неделю).

7. На первом этапе необходимо исключить из рациона сахар, шоколад, конфеты. Разрешены мед, глюкоза, фруктоза.

8. Исключаются газированные напитки (лимонад, кола и т. п.), соки промышленного производства (много сахара), чай, кофе, кисели. Разрешены компот из сухофруктов с добавлением меда или глюкозы, соки для детского питания (без добавления сахара), отвар шиповника с добавлением меда или глюкозы, чай травяной, минеральная вода без газа. Количество потребляемой жидкости около 1 л в сутки (без ограничений).

9. Рекомендуются несладкие фрукты (яблоки, бананы, груши, цитрусовые). Нельзя употреблять сладкие фрукты (дыни, арбузы, сладкие сорта груш), а также фруктовые соки и пюре промышленного производства, содержащие сахар.

### ПРИЛОЖЕНИЕ 3.

#### СТАНДАРТНЫЙ ВИДЕОПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

**I...Речь (30–45 с).** Сказать, например: «Привет, сегодня прекрасный день!» (3 раза). Сидя в кровати, не касаясь ногами пола, вытянуть руки (45 сек).

**II. Движения кистями.** При выполнении следующих упражнений пациент должен сидеть в удобном положении (при необходимости следует обеспечить поддержку стопам и туловищу):

- печатающие движения (быстрые соединения большого и указательного пальцев 5–10 раз);
- сжать и разжать ладони (5–10 раз);
- быстрые вращательные движения обеими руками (5–10 раз, обе руки одновременно);
- проба на противопоставление большого пальца (поочередное касание большого пальца остальными пальцами руки);
- пальце-носовая проба с открытыми глазами (5–10 раз).

**III. Стопы:**

- удар стопой по полу (10 раз каждой);
- подъем и опускание пятки (Heel–shin) (5 раз каждой).

**IV. Стояние и ходьба босиком:**

- свободная стойка (без поддержки) (15 с);
- стойка «носки и пятки вместе» (15 с);
- стойка «одна стопа перед другой» (15 с);
- ходьба + поворот (15 с);
- ходьба с постановкой пятки одной ноги перед пальцами другой впритык (по линии) (15 с).

**V. Письмо/рисование (доминирующая рука).** Напишите предложение, например: «Сегодня прекрасный день!» Маленьким детям предлагают что-то нарисовать или изобразить спираль.

**VI. Движения глазных яблок:**

- произвольные движения вверх, вниз, вправо и влево (два цикла);
- слежение глазами за неврологическим молоточком: вверх, вниз, вправо, влево (два раза, оценивают скорость).

### ПРИЛОЖЕНИЕ 4

#### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

##### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Больная Г, 2002 года рождения, впервые поступила в стационар в 2004 г с жалобами на утрату ранее приобретенных психоречевых и двигательных навыков, произвольные насильственные движения в мимической мускулатуре и языке, ограничение движения глазных яблок во всех направлениях, неустойчивость при ходьбе, эпизоды внезапных падений.

**Анамнез жизни:** ребенок от беременности, протекавшей на фоне умеренного токсикоза, вторых срочных родов, масса при рождении 2990, рост 50 см. Раннее развитие: голову держит с 1 мес, сидит самостоятельно с 6 мес, стоит с 10 мес, ходит с 1 года.

**Анамнез болезни:** со слов матери, первые симптомы заболевания появились в возрасте 1 года 2 мес, через 2 нед после вакцинации от полиомиелита и АКДС: сначала возникло «подворачивание» правой стопы при ходьбе, затем присоединилось «подворачивание» левой стопы и ребенок стал часто спотыкаться, падать. С 1,5 года появились поперхивания при еде, с 1,6 года девочка перестала самостоятельно ходить, с 1 года 8 мес появились насильственные движения в мышцах языка, лицевой мускулатуры. Отмечалась выраженная атаксия, интенционный тремор (не могла собрать пирамидку и есть из ложки жидкую пищу — проливала). При КТ и МРТ головного мозга в возрасте 1,8 года патологических изменений головного мозга, костей свода и основания черепа не выявлено. С 2,2 лет ребенок неоднократно проходил обследование и лечение в отделении психоневрологии № 2 РДКБ. Впервые поступила в стационар с направляющим диагнозом: Острый диссеминированный энцефаломиелополиневрит. При осмотре в неврологическом статусе отмечалась легкая асимметрия глазных щелей, OD>OS, опущение угла рта справа, расходящееся косоглазие, OD>OS, периодически поперхивание при еде, оживление глоточных рефлексов, положительные симптомы орального автоматизма, походка атактическая, статическая и динамическая атаксия; диффузная мышечная гипотония, сухожильная анизорефлексия, D>S, на руках; в ногах — рефлексы торпидные, периодически отмечались гиперкинезы в мышцах лица (в виде гримасничанья). В связи с подозрением на острый диссеминированный энцефаломиелополиневрит была проведена терапия преднизолоном в дозе 2 мг/кг/сут в течение 1 месяца с незначительной положительной динамикой в виде уменьшения атаксии в начале курса терапии. Со слов матери, после выписки уверенно ходила, уменьшились гиперкинезы. При снижении дозы преднизолона до 1 мг/кг/сут появились гиперкинезы в мимической мускулатуре, несколько хуже стала ходить. Впоследствии курсами получала нейротрофическую терапию без явного положительного эффекта. К 2 годам 9 мес появилось умеренное ограничение движений глазных яблок, затем стала ухудшаться походка, усилились гиперкинезы конечностей и лицевой мускулатуры, ухудшилась речь.

В возрасте 9 лет в неврологическом статусе: общемозговых и менингеальных симптомов нет. Голова округлой формы. Умеренно выражена венозная сеть. Окр. головы 52 см. ЧН — глазные щели OD>OS, расходящееся косоглазие, непостоянное альтернирующее. Офтальмопарез — ограничение движения глазных яблок во всех направлениях. Ослаблена конвергенция. Периодически — миоклонии век. При фиксации взгляда спонтанный нистагм с ротаторным компонентом. Слух ориентировочно не снижен. Язык беспокойный, миоклонии языка, гиперкинезы языка, периодически — девиация языка вправо. Периодически отмечаются гиперкинезы в мышцах лица (в виде гримасничанья), хореические гиперкинезы. Юлос с дисфоничным оттенком. Иногда поперхивается при глотании. Глоточные рефлексы вызываются после латентной паузы. Может самостоятельно пройти несколько шагов, походка атактико-полиневропатическая. Рекурвация коленных суставов. Статическая и динамическая атаксия. Мышечный тонус изменен по пластическому типу. Сухожильные рефлексы на руках D>S снижены, на ногах не вызываются. Умеренная гипотрофия дистальных отделов конечностей. Сила мышц снижена до 4,5 баллов. Координаторные пробы — с грубой интенцией и дисметрией с двух сторон. Чувствительность (болевая, тактильная, температурная) ориентировочно сохранена. Гипергидроз ладоней, стоп. Функции тазовых органов контролирует. Речь активная отсутствует; задержка психоречевого развития. Девочка выполняет инструкции и команды по подражанию, обслуживает себя, память и интеллект снижены, контактна, окружающим интересуется, одевается и кушает самостоятельно.

Таким образом, при сопоставлении клинических, нейрорадиологических данных и течения заболевания было заподозрено заболевание из группы лизосомных болезней накопления — болезнь НПС.

При тестировании больной Гпо диагностической шкале Wijburg FA и соавт. (2011) были выявлены: висцеральные нарушения — 0 баллов, неврологические нарушения — 112 баллов, психиатрические нарушения — 20 баллов, висцеральные + психиатрические нарушения — 0 баллов, висцеральные и неврологические — 0 баллов, неврологические + психиатрические — 20 баллов; суммарное число баллов — 152. Таким образом, диагноз болезни НПС высоковероятен. В дальнейшем диагноз НПС был подтвержден в лаборатории НБО МГНЦ РАМН молекулярно-генетическими методами: выявлена замена IVS4+2G-A в гене NPC2 в гетерозиготном состоянии.

Решением консилиума ребенку было назначено патогенетическое лечение препаратом миглустат (Завеска®) в дозировке 200 мг 2 раза в день (утро, вечер), длительно, постоянно, и назначена диета с пониженным содержанием ди- и олигосахаридов.

Через 5 месяцев после назначения специфического лечения отмечается некоторая положительная динамика в виде улучшения походки, уменьшения выраженности гиперкинетических расстройств, девочка стала спокойнее, больше интересуется окружающим, стала произносить три слова («мама», «папа», «баба»), приступов катаплексии не было. По данным литературы было показано, что чем раньше манифестирует заболевание, тем хуже восстанавливаются когнитивные функции, однако в настоящем случае наблюдалось их улучшение. Трициклические антидепрессанты, ингибиторы селективного захвата серотонина для купирования катаплексии в описанном случае не назначались,

однако через 2 месяца после назначения препарата Завеска® у пациента наблюдалось значительное уменьшение частоты эпизодов катаплексии, и через 4 месяца их полное отсутствие, что совпадает с данными литературы.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациент Б., 9 лет, поступил в стационар с жалобами на шаткость походки, частые падения, прихрамывание при ходьбе, навязчивые движения в конечностях, нарушение речи, эпизоды головокружений, снижение памяти и утомляемость.

**Анамнез жизни:** ребенок от 2-й физиологически протекавшей беременности (от 1-й беременности — здоровый мальчик), 2-х срочных родов путем кесарева сечения. Физическое развитие в раннем возрасте соответствовало средним значениям.

**Анамнез болезни:** в возрасте 5 лет на фоне полного здоровья у мальчика появились жалобы на приступы головокружений, в связи с чем наблюдался у невролога по месту жительства с диагнозом: Синдром вегетативной дистонии, ветибулопатия. В 7 лет стала заметна неустойчивость при ходьбе, появились жалобы на выраженную усталость к вечеру а также трудности в усвоении школьного материала (снижение памяти, внимания) и заикание. В связи с прогрессирующими неврологическими расстройствами ребенок поступил на обследование и лечение в отделение психоневрологии № 1 РДКБ с направляющим диагнозом: Дегенеративное заболевание нервной системы, подострый склерозирующий панэнцефалит. При поступлении в стационар: общемозговых и менингеальных симптомов нет. Черепные нервы: обоняние сохранено, взгляд фиксирует и следит, глазные щели с легкой асимметрией, OD>OS, нарушения движения глазных яблок в виде ограничения по вертикали, лицо симметричное, слух не снижен, горизонтальный мелкоамплитудный нистагм в крайнем левом отведении, глоточные и небные рефлексы высокие, саливация достаточная, мозжечковая дизартрия. Дисфонии, дисфагии нет. Язык в полости рта и при высовывании — по средней линии. Походка с элементами динамической атаксии. Мышечный тонус изменен по пластическому типу на фоне диффузной мышечной гипотонии. Сухожильные рефлексы высокие, без четкой разницы сторон. Сила мышц снижена до 4 баллов. Патологический рефлекс Бабинского положительный с двух сторон, больше слева. Дистоническая установка кистей рук. Редкие хореические гиперкинезы лицевой мускулатуры. В позе Ромберга неустойчив. Дисметрия и интенсионный тремор при выполнении координаторных проб. Тазовые функции контролирует. Высшие корковые функции: в сознании, ориентирован, несколько негативен к осмотру плаксив, инструкции выполняет, правильно отвечает на вопросы, снижение интеллекта. Дифференциальный диагноз проводился с тромбозом поперечного синуса, митохондриальными заболеваниями, атаксией с окуломоторной апраксией, синдромом Луи-Бар. Пациент получал ноотропную, нейрометаболическую терапию без явного положительного эффекта. С течением времени отмечалось нарастание мозжечковых расстройств, снижение интеллекта и прогрессирование вертикального офтальмопареза.

С учетом клинических данных, МРТ головного мозга, прогрессирующего течения заболевания была заподозрена болезнь НПС. При тестировании больного Б. по диагностической шкале Wijburg EA. и соавт. (2011) были выявлены: висцеральные нарушения — 0 баллов, неврологические нарушения — 55 баллов, психиатрические нарушения — 25 баллов, висцеральные + психиатрические нарушения — 0 баллов, висцеральные и неврологические — 0 баллов, неврологические + психиатрические — 20 баллов; суммарное число баллов — 100. Таким образом, диагноз болезни НПС высоковероятен. Диагноз был подтвержден в лаборатории НБО МГНЦ РАМН молекулярно-генетическим методом: в гене NPC1 обнаружены мутации, которые являются патогенными: c3614del C / Ser954Leu.

Решением консилиума ребенку была назначена терапия препаратом миглустат (Завеска®) в дозировке 200 мг 2 раза в день (утро, вечер), длительно, постоянно, а также была рекомендована диета с пониженным содержанием ди- и олигосахаров.

У пациента через 4 месяца после назначения специфической терапии наблюдалось снижение веса, других побочных эффектов не отмечалось. Пациенту была скорректирована диета и ребенок начал прибавлять в весе.

Через 8 месяцев после назначения патогенетического лечения отмечается положительная динамика: пациент стал более устойчивым, менее выражены гиперкинетические расстройства, однако сохраняется интеллектуальный дефицит, дисфагия, дизартрия, степень вертикального офтальмопареза прежняя.

## ИНТЕРНЕТ-РЕСУРСЫ

- Великобритания:** Niemann–Pick disease Group: <http://www.niemannpick.org.uk>
- США:** National Niemann–Pick disease Foundation (США): <http://www.nnpdf.org>
- Канада:** <http://www.nnpdf.ca>; Ara Parseghian Medical Research Foundation: <http://www.parseghian.org>
- Германия:** Niemann–Pick Selbsthilfegruppe Deutschland: <http://www.niemann-pick.de>
- Испания:** Fundacion Niemann–Pick de Espana: <http://www.fnp.es>
- Италия:** Associazione Italiana Niemann–Pick: <http://www.niemannpick.org>
- Австралия:** Australian NPC disease Foundation: <http://www.npcd.org.au>
- Аргентина:** Asociacion Niemann–Pick Argentina: <http://www.npc.org.ar>
- Польша:** Stowarzyszenie Chorych na NPC: <http://www.niemannapicka.pl>
- Россия:** Всероссийской общество больных с редкими (орфанными) заболеваниями <http://www.rare-diseases.ru>, <http://www.npc-info.ru>
- Франция:** Vaincre les Maladies Lysosomales: <http://www.vml-asso.org>
- Нидерланды:** Volwassenen Kinderen en Stofwisselingsziekten: <http://www.stofwisselingsziekten.nl>
- Куда направлять пациентов для лабораторной диагностики болезни Ниманна-Пика тип С:  
Медико-генетический научный центр РАМН 115478, г. Москва, ул. Москворечье, 1  
Лаборатория наследственных болезней обмена веществ Тел/факс: +7 (499) 324- 20-04  
[www.labnbo.narod.ru](http://www.labnbo.narod.ru), e-mail: [labnbo@yandex.ru](mailto:labnbo@yandex.ru)
- Куда направлять пациентов для обследования и проведения дифференциальной диагностики болезни Ниманна-Пика тип С:** Российская детская клиническая больница  
117997, Москва, Ленинский проспект, 117 Отделение медицинской генетики  
Тел: +7(495) 936-91-46

## СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Михайлова С. В., Захарова Е. Ю., Букина Т. М. Болезнь Ниманна–Пика, тип С. Клинические примеры // Педиатрическая фармакология: научно-практический журнал Союза педиатров России. — 2010. — Т. 7. — № 5. — С. 48–53.
2. Михайлова С. В., Захарова Е. Ю., Петрухин А. С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. — М.: Литтерра, 2011. — С. 352.
3. Руденская Г. Е., Букина Т. М., Захарова Е. Ю. Болезнь Ниманна–Пика, тип С: взрослая форма с преобладанием психических расстройств // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. — 2011. — Т. 111. — № 7. — С. 71–75.
4. Butters T.D., Dwek R.A., Platt F.M. Inhibition of glycosphingolipid biosynthesis: application to lysosomal storage disorders // Chem. Rev. — 2000. — V. 100. — P. 4683–4696.
5. Iurriaga C., Pineda M., Fernandez-Valero E. M. et al. Niemann–Pick C disease in Spain: clinical spectrum and development of a disability scale // J. Neurol. Sci. — 2006. — V. 249. — P. 1–6.
6. Madra M., Sturley S. L. Niemann–Pick type C pathogenesis and treatment: from statins to sugars // Clin. Lipidol. — 2010. — V. 5. — P. 387–395.
7. Park W. D., O'Brien J. F., Lundquist P. A. et al. Identification of 58 novel mutations in Niemann–Pick disease type C: correlation with biochemical phenotype and importance of PTC1-like domains in NPC1 // Hum. Mutat. — 2003. — V. 22. — P. 313–325.
8. Patterson M. C., Vecchio D., Prady H. et al. Miglustat for treatment of Niemann–Pick C disease: a randomised controlled study // Lancet Neurol. — 2007. — V. 6. — P. 765–772.
9. Pineda M., Perez-Poyato M.S., O'Callaghan M. et al. Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann–Pick disease type C: a case series // Molecular Genetics and Metabolism. — 2010. — V. 99. — P. 358–366.
10. Pineda M., Wraith J. E., Mengel E. et al. Miglustat in patients with Niemann–Pick disease Type C (NP-C): a multicenter observational retrospective cohort study // Mol. Genet. Metab. — 2009. — V. 98. — P. 243–249.
11. Wraith J. E., Guffon N., Rohrbach M. et al. Natural history of Niemann–Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort study // Mol. Genet. Metab. — 2009. — V. 98. — P. 250–254.
12. Wraith J. E., Baumgartner M. R., Bembi B. et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann–Pick disease type C // Mol. Genet. Metab. — 2009. — V. 98. — P. 152–165.
13. Zarowski M., Steinborn B., Gurda B. et al. Treatment of cataplexy in Niemann–Pick disease type C with the use of miglustat // Eur. J. Paediatr. Neurol. — 2011. — V.15. — P. 84–87.
14. Wijburg F. A. et al. Suspicion index to aid diagnosis of NP-C diseases, an autosomal recessive neurovisceral disorder, SSIEM 2011.



---

---

## ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ МАТЕРИАЛОВ К ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «Клиническая генетика и перинатальная диагностика»

1. К рассмотрению принимаются оригинальные, обзорные статьи, лекции и прочие материалы на украинском, русском и английском языках по различным проблемам генетики и связанным с ней темам. Объем оригинальной статьи – 7-10 страниц, обзорной – до 12, лекций до – 15, коротких сообщений (тезисов) – до 3 страниц.

2. Текст статьи печатается кеглем № 14 через 1,5 интервала на листе формата А4 (ширина полей: слева – 3 см, справа – 1 см, сверху и снизу – по 2 см). Материал, подаваемый для опубликования в журнале, должен начинаться с таких данных: индекс УДК, инициалы и фамилии всех авторов, название организации, в которой выполнена работа (если авторов несколько, сведения о каждом подаются отдельными строчками), название статьи, аннотация (на языке статьи), ключевые слова. Далее с абзаца начинается текст статьи.

3. Авторы должны придерживаться общего плана построения статьи и выделять обязательные структурные элементы:

3.1. Введение.

3.2. Материалы и методы исследований.

3.3. Результаты исследований и их обсуждение.

3.4. Выводы.

3.5. Список литературы (источники располагать по алфавиту (вначале – работы на украинском и русском языках, далее – иностранные в оригинальной транскрипции). Ссылки на библиографические источники в тексте приводятся в квадратных скобках.

Список литературы оригинальных работ не должен превышать 15 источников, обзоров и лекций – 50 источников. Оформление – в соответствии с требованиями ВАК (бюллетень № 5, 2009 г.).

4. Статья сопровождается тремя резюме: на украинском (в начале статьи, если она написана на украинском языке), русском и английском (в конце статьи). Резюме должны содержать: индекс УДК, инициалы и фамилии всех авторов, название статьи, ключевые слова. Образец оформления резюме:

УДК

Инициалы и фамилии авторов

НАЗВАНИЕ СТАТЬИ

АННОТАЦИЯ

Ключевые слова:

Текст (с абзаца)

UDC

L. P. Dorokhova

TITLE OF THE ARTICLE

RESUME

Key words

Content of the article (paragraph)

5. Формулы подавать в формате MS Equation, диаграммы и рисунки – в формате Excel; рисунки в виде фотографий могут быть представлены файлами TIFF 300-600 dpi Gray Scale (256 градаций серого), JPG не менее 1 Мб. Ширина графического материала должна быть размером 5,5 см, 11,5 см или 17,4 см. Каждый рисунок, диаграмма, таблица подаются в отдельном файле.

6. Все обозначения мер, единиц физических величин должны быть приведены в соответствии с Международной системой единиц (СИ), термины – в соответствии с Международной анатомической и гистологической номенклатурами, названия болезней – с Международной классификацией болезней X просмотра, названия фармакологических препаратов – с Государственной Фармакопеей Украины или фармакопееми, действующими на территории страны авторов статьи. Названия фирм и аппаратов надо предоставлять в оригинальной транскрипции. В экспериментальных исследованиях следует отметить вид (в соответствии с Международной биологической номенклатурой), пол и количество животных, методы анестезии при манипуляциях, связанных с причинением боли животным, способы умерщвления животных или забора у них материалов для лабораторных исследований в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

8. Таблицы должны иметь нумерацию и заголовки. Заголовки граф должны соответствовать содержанию, цифры – отвечать цифрам в тексте. Обязательна статистическая обработка приведенных результатов.

9. Все материалы подаются в редакцию в двух экземплярах. Один экземпляр печатается так, как предусмотрено автором (расположение всего графического и текстового материала). Второй экземпляр статьи подписывается всеми авторами.

10. Статья сопровождается экспертным заключением, рецензией и направлением от организации. К статье на отдельном листе и в электронном виде прилагают сведения об авторах, которые содержат: ученое звание, ученую степень, фамилию, имя и отчество (полностью), место работы и должность, которую занимает автор; адрес для переписки; номера телефонов и факсов, E-mail.

12. Все статьи проходят обязательное рецензирование редакцией журнала. Редакция оставляет за собой право на их литературное редактирование. При необходимости статья может быть возвращена авторам для доработки.

13. Статьи, отосланные авторам на исправление, должны быть возвращены в редакцию не позднее, чем через 10 дней после получения.

14. К печатному варианту статьи (2 экз.) прилагается электронная копия на CD диске (или на ином электронном носителе) в формате MS Word.

15. Редакция не принимает статьи, которые уже были напечатаны в других изданиях, или отправлены для печати в другие редакции.

16. Авторы несут полную ответственность за содержание и достоверность публикации, а рекламодатели – за представленную рекламу.

17. Рукописи редакция не возвращает, гонорар авторам не выплачивается, перепечатывание работ без разрешения редакции запрещено.

18. Статьи, оформленные с нарушением требований, рассматриваться не будут.

19. Статьи просим направлять по адресу: 61022, г. Харьков, пр. Правды, 13; Украинский институт клинической генетики ХНМУ, редакция журнала «Клиническая генетика и перинатальная диагностика»  
тел.: +38 (057) 707-16-74; e-mail: kgapd@mail.ru.

---

---

# ЗМІСТ

## I. ЛЕКЦІЇ

*Гречаніна Ю.Б.*

Аутизм як полікаузальний розлад ..... 3

*Гречаніна О.Я.*

Метіонін — незамінна амінокислота..... 19

## II. КЛІНІЧНА ГЕНЕТИКА МОНОГЕННИХ ХВОРОБ

*Чернушин С.Ю., Лівшиць Л.А.*

Розробка методичних підходів та перший досвід ДНК діагностики адреногенітального синдрому в Україні ..... 36

*Грищенко Н.В., Котенко О.В., Лівшиць Л.А.*

Диференційна ДНК-діагностика синдромів Прадера-Віллі та Ангельмана ..... 40

*Маталон Р., Мікелс-Маталон К., Батія Г., Бурлина А.Б., Бурлина А.П., Брага К., Фіорі Л., Джуованніні М., Гречаніна О.Я., Новіков П., Грейді Дж., Тайрінг С.К., Гюттлер Ф.*

Подвійне сліпе плацебо-контролююче дослідження великих нейтральних амінокислот в лікуванні фенілкетонурії: вплив на рівень фенілаланіна в крові ..... 44

## III. КЛІНІЧНА ГЕНЕТИКА ХРОМОСОМНИХ ХВОРОБ

*Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Курінна О.С., Зеленова М.О., Воїнова В.Ю., Юрова М.Ю., Демідова І.О., Колотій О.Д., Кравець В.С., Коростельов С.А., Юров І.Ю.*

Застосування серійної порівняльної геномної гібридизації (array-CGH) для аналізу варіацій числа копій послідовностей ДНК (CNV) з метою визначення причин очної патології у дітей з вродженими вадами розвитку та нервово-психічними захворюваннями..... 50

*Юров І.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б.*

Геномна (персоніфікована) медицина рідкісних спадкових захворювань ..... 54

*Юров І.Ю., Зеленова М.О., Курінна О.С., Коростельов С.А., Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г.*

Інтрагенна делеція ST1 як фактор схильності до ожиріння у дітей при рідкісних хворобах, пов'язаних з геномними аномаліями ..... 58

*Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г., Колотій О.Д., Юров І.Ю.*

Механізми нейродегенерації та ендогенної нейропротекції при атаксії —телеангіектазії ..... 61

*Гречаніна О.Я., Рубінська Н.В., Ткачова Т.М., Дворніченко Н.С., Іванова І.Б., Квітчатка Н.М., Молодан Л.В.*

Зіставлення фенотипових та клінічних особливостей пацієнтів із хромосомним поліморфізмом ..... 64

*Хлівна Л.А., Арбузова С.Б., Ніколенко М.І., Мітусова Л.І.*

Цитогенетичний поліморфізм синдрому Дауна ..... 69

*Кочерга З.Р., Ковальчук Л.Є.*

Цитогенетичні ефекти у новонароджених різних екологічних районів Івано-Франківської області..... 74

## IV. КЛІНІЧНА ГЕНЕТИКА МУЛЬТИФАКТОРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

*Магдалена Дж. Козіол та Джон Б. Гурдон*

ТКПБ у розвитку та раку..... 80

*Галаган В.О., Козелкова М.Б., Кульбалаєва Ш.А., Іванова Т.П., Мешкова О.М.*

Роль медико-генетичного консультування в роботі спеціалізованого багатопрофільного дитячого закладу ..... 90

*Гребенищикова Ю.А.*

Огляд діагностичних досліджень дітей з розладами аутистичного спектру..... 95

<b>Давиденко В.Б., Гречаніна О.Я., Пащенко Ю.В., В'юн В.В., Лапшин В.В., Басилайшвілі Ю.В.</b>	
Рання діагностика та лікування вроджених вад розвитку у дітей .....	99
<b>Джавелова О.Т.</b>	
Аналіз розвитку сенсорної системи дитини з аутизмом .....	103
<b>Євдокимова В.В., Попов Є.В.</b>	
Поліморфізм генів GSTM1 та TNF- $\alpha$ у хворих на міому матки та зовнішній генітальний ендометріоз .....	109
<b>Жукова Л.В.</b>	
Особливості соціальної адаптації дітей з аутизмом .....	113
<b>Карпушенко Ю.В.</b>	
Ультразвукова семіотика підшлункової залози у дітей з харчовою сенсibiliзацією .....	116
<b>Колеснікова В.В.</b>	
Синдром затримки розвитку плода у жінок, які перенесли грип А(Н1N1/09) під час вагітності.....	119
<b>Коростій В.І.</b>	
Система психотерапії та психологічного супроводу хворих з когнітивними та емоційними розладами при соматичних захворюваннях.....	122
<b>Пішак В.П., Ризничук М.О.</b>	
Аналіз чинників ризику множинних вад розвитку на прикладі північної Буковини .....	128
<b>Себов Д.М., Якименко О.О., Галаєв О.В.</b>	
Вивчення поліморфізму промотора гену ендотеліальної NO-синтетази у хворих на різні форми ішемічної хвороби серця.....	131
<b>Скварська О.О.</b>	
Методика кількісної оцінки фенотипу дітей з використанням математичного апарату розпізнавання образів.....	135
<b>Сорокман Т.В., Сокольник С.В., Попелюк Н.О., Зимагорова Н.О.</b>	
Поширеність та клінічно- генеалогічні особливості целиакції у дітей .....	139
<b>Сороколат Ю.В., Клименко Т.М., Закревський А.М., Мельничук О.П.</b>	
Результати проведення електроенцефалографії у дітей з порушенням слуху .....	143
<b>Телітченко А.Г., Авер'янов А.І., Малова С.А., Ніколенко М.І., Краснов А.В.</b>	
Особливості оцінки доплерографічних маркерів у рамках пренатального генетичного скринінгу I триместру вагітності .....	148
<b>Філатова Г.Є., Толстанов О. К.</b>	
Застосування математичної статистики в медичних і медико-біологічних наукових дослідженнях .....	153
<b>Штандель С.А., Хазієв В.В., Дубовик В.М., Світлова-Коваленко О.О.</b>	
Генетичний аналіз рака щитоподібної залози .....	158

## **V. РІДКІСНІ СПАДКОВІ ХВОРОБИ. КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ**

<b>Жадан І.А., Бабаджанян Є.М., Ромадіна О.В., Яковенко О.А.</b>	
Пренатальна ультразвукова діагностика рідкісних аномалій при багатоплідній вагітності .....	163
<b>Сенаторова Г.С., Чайченко Т.В., Тельнова Л.Г., Бужинська Н.Р., Омельченко О.В., Лутай Т.В., Шульга Н.В.</b>	
Актуальні питання вродженого гіпотиреозу .....	167
<b>Фоменко Н.М., Синовська О.Б., Березна Т.Г., Масленнікова О.В., Шкандрій С.Б., Іщук Я.Д.</b>	
Синдром Франческетті-Тричера-Коллінза у прикарпатській популяції.....	171
<b>Школьніков В.С., Гумінський Ю.Й., Тихолаз В.О.</b>	
Порівняльна характеристика структури і морфометричних параметрів утворів спинного мозку плодів людини із плодом з гідроцефалією та спинномозковою грижею (міеломенінгоцеле).....	176

## **VI. МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

<b>Михайлова С.В., Захарова Є.Ю.</b>	
Хвороба Німанна–Піка тип С .....	182

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

## I. ЛЕКЦИИ

- Гречанина Ю.Б.**  
Аутизм как поликаузальное расстройство ..... 3
- Гречанина Е.Я.**  
Метионин - незаменимая аминокислота ..... 19

## II. КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА МОНОГЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

- Чернушин С.Ю., Лившиц Л.А.**  
Разработка методических подходов и первый опыт ДНК диагностики адреногенитального синдрома в Украине ..... 36
- Грищенко Н.В., Котенко А.В., Лившиц Л.А.**  
Дифференциальная ДНК-диагностика синдромов Прадера-Вилли и Ангельмана ..... 40
- Маталон Р., Микелс-Маталон К., Батия Г., Бурлина А.Б., Бурлина А.П., Брага К., Фиори Л., Джованнини М., Гречанина Е.Я., Новиков П., Грейди Дж., Тайринг С.К., Гюттлер Ф.**  
Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование больших нейтральных аминокислот в лечении фенилкетонурии: влияние на уровень фенилаланина в крови ..... 44

## III. КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

- Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Куринная О.С., Зеленова М.А., Воинова В.Ю., Юрова М.Ю., Демидова И.А., Колотий А.Д., Кравец В.С., Коростелев С.А., Юров И.Ю.**  
Применение серийной сравнительной геномной гибридизации (аггау-СGH) для анализа вариаций числа копий последовательностей ДНК (CNV) с целью определения причин глазной патологии у детей с врожденными пороками развития и нервно-психическими заболеваниями ..... 50
- Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б.**  
Геномная (персонифицированная) медицина редких наследственных заболеваний ..... 54
- Юров И.Ю., Зеленова М.А., Куринная О.С., Коростелев С.А., Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г.**  
Инtragenic делеция STL как фактор предрасположенности к ожирению у детей при редких заболеваниях, связанных с геномными аномалиями ..... 58
- Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г., Колотий А.Д., Юров И.Ю.**  
Механизмы нейродегенерации и эндогенной нейропротекции при атаксии-телеангиэктазии ..... 61
- Гречанина Е.Я., Рубинская Н.В., Ткачева Т.М., Дворниченко Н.С., Иванова И.Б., Квитчатая Н.Н., Молодан Л.В.**  
Сопоставление фенотипических и клинических особенностей пациентов с хромосомным полиморфизмом ..... 64
- Хлевная Л.А., Арбузова С.Б., Николенко М.И., Митусова Л.И.**  
Цитогенетический полиморфизм синдрома Дауна ..... 69

## I. LECTURES

- Grechanina Yu.B.**  
Autism as a polycasual disorder ..... 3
- Grechanina E. Ya.**  
Methionine. An essential amino acid ..... 19

## II. CLINICAL GENETICS OF MONOGENIC DISEASES

- Chernushyn S.Y., Livshits L.A.**  
Development of the methodology and the first experience of DNA diagnostics Adrenogenital syndrome in Ukraine ..... 36
- Hryshchenko N.V., Kotenko O.V., Livshits L.A.**  
Differential DNA diagnosis of Prader-Willi and Angelman syndromes ..... 40
- Matalon R., Michals-Matalon K., Bhatia G., Burlina A.B., Burlina A. P., Braga C., Fiori L., Giovannini M., Grechanina O., Novikov P., Grady J., Tying S.K., Guttler F.**  
Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: effect on blood phenylalanine ..... 44

## III. CLINICAL GENETICS OF CHROMOSOMAL DISEASES

- Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Kurinnaia O.S., Zelenova M.A., Voinova V.Y., Yurova M.Y., Demidova I.A., Kolotii A.D., Kravets V.S., Korostelev S.A., Iourov I.Y.**  
Array CGH analysis of copy numbervariations (CNV) causing eye malformations in children with congenital anomalies and neuropsychiatric diseases ..... 50
- Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B.**  
Genomic (personalized) medicine of rare hereditary diseases ..... 54
- Iourov I.Y., Zelenova M.A., Kurinnaia O.S., Korostelev S.A., Yurov Y.B., Vorsanova S.G.**  
Intragenic STL deletion as a susceptibility factor for childhood obesity in rare diseases associated with genomic anomalies ..... 58
- Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Kolotii A.D., Iourov I.Y.**  
Mechanisms of neurodegeneration and endogenous neuroprotection in ataxia telangiectasia .... 61
- Grechanina O.Ya., Rubinska N.V., Tkachova T.M., Dvornichenko N.S., Ivanova I.B., Kvitchata N.M., Molodan L.V.**  
Comparison of phenotypic and clinical features of patients with the chromosomal polymorphism ..... 64
- Khlevnaya L.A., Arbuzova S.B., Nikolenko M.I., Mitusova L.I.**  
Cytogenetic polymorphism of Down's syndrome ..... 69

**Кочерга З.Р., Ковальчук Л.Е.**  
Цитогенетические эффекты у новорожденных  
различных экологических районов  
Ивано-Франковской области..... 74

#### IV. КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Магдалена Дж. Козиол и Джон Б. Гурдон**  
ТКОБ в развитии и раке ..... 80

**Галаган В.А., Козелкова М.Б., Кульбалаева Ш.А.,  
Иванова Т.П., Мешкова Е.М.**  
Роль медико-генетического консультирования  
в работе специализированного  
многопрофильного детского учреждения ..... 90

**Гребенщикова Ю.А.**  
Обзор диагностических исследований детей  
с расстройствами аутистического спектра ..... 95

**Давиденко В.Б., Гречанина Е.Я., Пашенко Ю.В.,  
Вьон В.В., Лапшин В.В., Басилайшвили Ю.В.**  
Ранняя диагностика и лечение врожденных  
пороков развития у детей ..... 99

**Джавелова О.Т.**  
Анализ развития сенсорной системы  
ребенка с аутизмом ..... 103

**Евдокимова В.В., Попов Е.В.**  
Полиморфизм генов *gstm1* и *TNF-α*  
у больных с миомой матки и наружным  
генитальным эндометриозом ..... 109

**Жукова Л.В.**  
Особенности социальной адаптации детей с аутизмом..... 113

**Карпушенко Ю.В.**  
Ультразвуковая семиотика поджелудочной железы  
у детей с пищевой сенсибилизацией..... 116

**Колесникова В.В.**  
Синдром задержки развития плода у женщин,  
перенесших грипп А(H1N1/09)  
во время беременности ..... 119

**Коростий В.И.**  
Система психотерапии и психологического  
сопровождения больных с когнитивными  
и эмоциональными расстройствами  
при соматических заболеваниях..... 122

**Пишак В.П., Ризничук М.О.**  
Анализ факторов риска множественных  
пороков развития на примере Северной Буковины ..... 128

**Себов Д.М., Якименко Е.А., Галаев А.В.**  
Изучение полиморфизма промотора гена  
эндотелиальной NO-синтазы у больных  
с разными формами ишемической болезни сердца ..... 131

**Скварская Е.А.**  
Методика количественной оценки фенотипа  
с использованием математического аппарата  
распознавания образов ..... 135

**Сорокман Т.В., Сокольник С.В.,  
Попелюк Н.А., Зимагорова Н.А.**  
Распространенность и клинико-генеалогические  
особенности целиакии у детей ..... 139

**Сороколат Ю.В., Клименко Т.М.,  
Закревский А.Н., Мельничук О.П.**  
Результаты проведения электроэнцефалографии  
у детей с нарушением слуха ..... 143

**Kocherha Z.R., Kovalchuk L.Ye.**  
Cytogenetic effects in newborns  
from different ecological districts  
of Ivano-Frankivsk region ..... 74

#### IV. CLINICAL GENETICS OF MULTIFACTORIAL DISEASES

**Magdalena J. Koziol and John B. Gurdon**  
TCTP in Development and Cancer..... 80

**Galacan V.O., Kozelkova M.B., Kulbalaeva Sh.A.,  
Ivanova T.P., Mechkova O.M.**  
The role of medical and genetic  
consultation in work of Specialized  
Multidisciplinary Children's Institution..... 90

**Grebenshchikova Yu.A.**  
Overview of the diagnostic studies  
of children with autism spectrum disorders..... 95

**Davidenko V.B., Grechanina E.Y., Paschenko Yu.V.,  
Yun V.V., Lapshin V.V., Basilaishvili Yu.V.**  
Early diaqnostics and treatment  
of congenital malformations..... 99

**Javelova O.T.**  
Analysis of sensory system development  
in the child with autism ..... 103

**Yevdokymova V.V., Popov Ye.V.**  
The polymorphism of *gstm1* and *TNF-α* genes  
amongst the patients with the uterus myoma  
and external genital endometriosis ..... 109

**Zhukova L.V.**  
Peculiarities in social adaptation of the autistic children ... 113

**Karpushenko J.V.**  
Ultrasound semiotics of pancreas  
in children with food sensitization ..... 116

**Kolesnykova V.V.**  
Syndrome of fetal growth retardation  
in women undergoing influenza  
A (H1N1/09) during pregnancy ..... 119

**Korostiy V.I.**  
System of psychotherapy  
and psychological supporting  
for patients with cognitive and emotional  
disorders in somatic diseases..... 122

**Pishak V.P., Ryznychuk M.O.**  
An analysis of risk factors of multiple developmental  
defects after the examole of North Bukovina ..... 128

**Sebov D.M., Yakymenko O.O., Galaiev O.V.**  
Studying of polymorphism  
of the endothelic NO-synthase gene promoter  
in patients with various types of coronary artery disease .... 131

**Skvarskaya O.A.**  
The use of mathematical tools of pattern  
recognition for solving the issues  
of numerical evaluation of the phenotyp ..... 135

**Sorokman T.V., Sokolnyk S.V.,  
Popeluk N.O., Zimagorova N.O.**  
Prevalence and clinical-genealogical  
features celiac disease in children..... 139

**Sorokolat Y.V., Klimenko T.M.,  
Zakrevskiy A.N., Melnichuk O.P.**  
Results of conduction of electroencephalogram  
in children with hearing disorder ..... 143

<b>Телитченко А.Г., Аверьянов А.И., Малова С.А., Николенко М.И., Краснов А.В.</b> Особенности оценки доплерографических маркеров в рамках пренатального генетического скрининга I триместра беременности ..... 148	<b>Telitchenko A.G., Averyanov A.I., Malova S.A., Nikolenko M.I., Krasnov A.V.</b> Evaluation of doppler sonographic markers in the framework of the 1 <sup>st</sup> trimester prenatal genetic screening ..... 148
<b>Филатова А.Е., Толстанов А. К.</b> Применение математической статистики в медицинских и медико-биологических научных исследованиях ..... 153	<b>Filatova A.E., Tolstanov O. K.</b> The application of mathematical statistics in medical and biomedical scientific researches ..... 153
<b>Штандель С.А., Хазиев В.В., Дубовик В.Н., Светлова-Коваленко Е.А.</b> Генетический анализ рака щитовидной железы ..... 158	<b>Shtandel S.A., Khaziev V.V., Dubovik V.N., Svetlova-Kovalenko Ye.A.</b> Thyroid cancer genetic analysis..... 158
<b>V. РЕДКИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ</b>	<b>V. RARE HEREDITARY DISEASE CASE REPORTS</b>
<b>Жадан И.А., Бабаджанян Е.Н., Ромадина О.В., Яковенко Е.А.</b> Пренатальная ультразвуковая диагностика редких аномалий при многоплодной беременности ..... 163	<b>Zhadan I.A., Babadjanyan Ye.N., Romadina O.V., E.A. Yakovenko O.A.</b> Prenatal ultrasound diagnosis of rare abnormalities in multiple pregnancies..... 163
<b>Сенаторова А.С., Чайченко Т.В., Тельнова Л.Г., Бужинская Н.Р., Омельченко Е.В., Лутай Т.В., Шульга Н.В.</b> Актуальные вопросы врожденного гипотиреоза ..... 167	<b>Senatorova G.S., Chaychenko T.V., Telnova L.G., Buzhinskaya N.R., Omelchenko O.V., Lutay T.V., Shulga N.V.</b> Current issues congenital hypothyroidism ..... 167
<b>Фоменко Н.Н., Синовская О.Б., Березная Т.Г., Масленникова Е.В., Шкандрий С.Б., Ищук Я.Д.</b> Синдром Франческетти-Тричера-Коллинза в Прикарпатской популяции ..... 171	<b>Fomenko N.M., Synoverska O.B., Berezna T.G., Maslennikova O.V., Shkandriy S.B., Ishchuk Y.D.</b> Franceschetti- Treacher Collins- syndrome in the Precarpathian population ..... 171
<b>Школьников В.С., Гуминский Ю.Й., Тихолаз В.А.</b> Сравнительная характеристика структуры и морфометрических параметров образований спинного мозга плодов человека с плодом с гидроцефалией и спинномозговой грыжей (миеломенингоцеле) ..... 176	<b>Shkolnikov V.S., Guminskiy Yu.Yo., Tikholaz V.O.</b> Comparative characteristics of the structure and morphometric parameters formations human fetal spinal cord to the fetus with hydrocephalus and spina bifida (myelomeningocele) ..... 176
<b>VI. МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	<b>VI. METHODOICAL RECOMMENDATIONS</b>
<b>Михайлова С.В., Захарова Е.Ю.</b> Болезнь Ниммана-Пика тип С ..... 182	<b>Michailova S.V., Zaharova E.Y.</b> Niemann-Pick disease ..... 182

---

---

*Для нотаток*

Відповідальний за випуск: Карпенко М.П.  
Комп'ютерне верстання: Н.Макеєва

Підписано до друку 01.11.2013 р. Формат 60x84 1/8  
Папір офсетний. Друк офсетний  
Умв. др. арк. 18,25. Наклад 500 пр.

Видавництво: ТОВ фірма «НТМТ»  
Адреса: 61166, м. Харків, пр. Леніна 58, к. 106  
Тел./факс. (057)763-03-72  
E-mail: [ntmt@mail.ru](mailto:ntmt@mail.ru)  
Виготовлено: ТОВ «НТМТ»