

П. 15.05.6

**Громадська організація
«Південна фундація медицини»**

ЗБІРНИК ТЕЗ НАУКОВИХ РОБІТ

**УЧАСНИКІВ МІЖНАРОДНОЇ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ**

**«СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА АКТУАЛЬНІ
ПИТАННЯ ТЕОРЕТИЧНОЇ,
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ
ТА ПРАКТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ»**

17–18 грудня 2021 р.

**Одеса
2021**

Ластівка І. В. ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ СИНДРОМУ РАССЕЛА-СІЛЬВЕРА	34
Ластівка І. В. ВИПАДОК СПИНАЛЬНОЇ М'ЯЗОВОЇ АМІОТРОФІЇ КУТЕЛЬБЕРГА-ВЕЛАНДЕРА У ДИТИНИ В РЕЗУЛЬТАТІ ДЕЛЕЦІЇ ГЕНУ <i>SMN2</i>	40
Ластівка І. В. НЕЙРОФІБРОМАТОЗ ПЕРШОГО ТИПУ: КЛІНІЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ.....	46
Опімах С. Г. ДІАГНОСТИКА ФЕНОТИПІВ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ЗА ДАНИМИ КАПНОМЕТРІЇ.....	51
Степанова Н. М., Компанієць О. Л., Снісар Л. М., Алексєєва Н. Г. ОКСАЛОВА КИСЛОТА СИРОВАТКИ ЯК ТРИГЕР ШВИДКОГО ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ХВОРИХ НА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ	57
Темнохуд М. М., Світлична Я. Д., Тихонова Л. В. СИНДРОМ ГІЙЄНА-БАРРЕ ЯК ОДНЕ ІЗ НЕВРОЛОГІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ COVID-19.....	60
Тещук В. Й., Тещук Н. В., Руських О. О. КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВІДДАЛЕНОГО ПЕРІОДУ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ - УЧАСНИКІВ АТО-ООС.....	64
НАПРЯМ 3. ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА	
Школьник М. Б. ДОСВІД ОРГАНІЗАЦІЇ РЕАБІЛІТАЦІЙНОЇ ПРОГРАМИ ДІТЕЙ З ІНВАЛІДНІСТЮ	68
НАПРЯМ 4. ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА	
Ткаченко Е. V. PHYSIOLOGICAL SYSTEMS FUNCTIONING DEPENDENCE ON LEFT-HANDEDNESS AND ITS TYPE.....	73

ЛІТЕРАТУРА

1. Бурьянов А.А. Боль в суставах. Остеоартроз. Диагностика и лечение на современном этапе / А.А. Бурьянов // Практикующий лікар. – 2014. – № 4 – С. 18–24.
2. Коваленко В.М. Остеоартроз / В.М. Коваленко, О.П. Борткевич. – К. : МОРІОН. – 2010. – С. 113.
3. Уніфікований клінічний протокол «Первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації по остеоартрозу». Київ. – 2016. <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>
4. Яременко О.Б. Дослідження «ПАРТНЕР»: оцінка серцево-судинного ризику в українського контингенту хворих на остеоартроз / О.Б. Яременко // Здоров'я України. Ревматологія. – 2020. – № 00 – С. 3–5.

Ластівка І. В.

кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри педіатрії та медичної генетики

*Буковинський державний медичний університет
м. Чернівці, Україна*

ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ СИНДРОМУ РАССЕЛА-СІЛЬВЕРА

Спадкові захворювання у дітей – важлива проблема у сучасному світі. Серед них виділяється велика група синдромів, які проявляються низькорослістю та обумовлені хромосомними та генними мутаціями. До таких захворювань із затримкою пренатального та постнатального розвитку відноситься синдром Сільвера Рассела (ССР) (OMIM #180860). Вперше описаний Henry K. Silver у 1953 р. та A.Russel у 1954 р. [1]. Частота в популяції, незалежно від етнічної приналежності – 1:30 тис. – 100 000 живонароджених. У хлопчиків зустрічаєть-

ся дещо частіше (70%), ніж у дівчат. Статевих та національних відмінностей в частоті не відмічено.

ССР – одне з порушень імпринтингу, яке виникає як наслідок аберантної експресії імпринтованих генів. Геномний імпринтинг – це процес епігенетичної модифікації, який дозволяє гену експресуватись моноалельним, специфічним для батьківського походження способом. Це явище було виявлено в 1980-х роках шляхом серії експериментів на мишах [3, 4]. Геномний імпринтинг, феномен, у якому два батьківських алеля регулюються по-різному, спостерігається у ссавців, сумчастих та інших видів, включаючи рослини, що дають насіння. Відтоді більше 100 імпринтованих генів було ідентифіковано у мишей, і приблизно половина з них зберігається у людей. Імпринтовані гени, як правило, згруповані в геномі і відіграють важливу роль у розвитку, включаючи контроль росту плода та функції плаценти. Імпринтована експресія регулюється диференційним метилюванням ДНК дискретних геномних елементів, розташованих усередині імпринтованих кластерів, які називаються контрольними областями імпринтингу (ICR). ICR метилюються на одному батьківському алелі під час гаметогенезу [5]. Зазвичай цей стан метилювання зберігається протягом усього розвитку, незважаючи на епігенетичне перепрограмування всього геному, яке відбувається після запліднення в ранньому ембріоні. Нащадки з неправильним метилюванням ДНК, успадкованими або соматичними мутаціями та частковими делеціями ICR можуть демонструвати аномальний геномний імпринтинг. Порушення імпринтованих генів та їх регуляція часто призводять до аномального пре- і постнатального росту [2]. Порушення дозування експресії імпринтованих генів через уніпарентну дисомію (UPD), епі/мутацію та варіацію числа копій (CNV) може призвести до розладів імпринтингу, що в основному характеризуються порушенням росту, метаболічними та неврологічними аномаліями [6]. На даний момент зареєстровано 10 порушень імпринтингу у людей: синдром Ангельмана [OMIM 105830], синдром Прадера-Віллі [OMIM 176270],

транзиторний неонатальний цукровий діабет 1 [OMIM 601410], псевдогіпопаратиреоз типу Ib, Syndro Beer 3-236, Beer, Syndro – синдром Відемана [OMIM 130650], синдром Храма [OMIM 616222], синдром Кагамі-Огати [OMIM 608149], синдром материнської однобатьківської дисомії хромосоми 20 та Синдром передчасного статевого дозрівання. Етіологія синдрому генетично гетерогенна, пов'язана з епігенетичними мутаціями – у 60% випадків – гіпометилуванням ДНК-центру імпринтингу хромосоми 11p15 чи материнською уніпарентною дисомією хромосоми 7(10%) [1]. Ця хромосома містить кластери імпринтованих генів GRB10 (експресується з материнського алеля та кодує білок 10, пов'язаний із рецептором чинника росту), IGFBP1 білок, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту 1), IGFR (рецептор інсуліноподібного фактора росту), локалізовані на короткому плечі хромосоми в локусі 7p11.2 і PEG1/MEST (ген батьківського походження – 1 / мезодермоспецифічний транскрипт) на довгому плечі в сегменті 7q31, що можуть бути пов'язані з ССР. Імпринтингові гени 11p15 також можуть призводити до ССР. Зокрема, хромосома 11p15 містить імпринтингові гени, які відповідають за фетальний ріст, що контролюються двома центрами контролю імпринтингу: теломер ICR1 регулює моноалельну експресію гена *IGF2* (експресується на батьківському алелі та кодує інсуліноподібний фактор росту 2) та *H19* (експресується на материнському алелі та кодує довгу міжгенну некодууючу РНК (lincRNA)). Ці ICR мають протилежні паттерни метилування; ICR1 метильований в чоловічих гаметах, тоді як ICR2 метильований в зародковій материнській лінії. Гени *H19* та *IGF2* широко експресуються під час ембріонального розвитку, знижуючись в постнатальних тканинах. *IGF2* відіграє головну роль в якості стимулятора плацентарного та ембріонального росту, тоді як точна функція *H19* незрозуміла. Експресія *H19* та *IGF2* регулюється зв'язуванням білка CTCF в гіпометильованому ICR1 материнського алеля. Білки Cohesin вносять вклад в генетичну регуляцію сайтів зв'язування CTCF в ICR1 шляхом утворення петель хроматину, які уможлиблю-

ють експресію того чи іншого гена. ICR2, який включає в себе KvDMR1, регулює експресію *Kcnq1*, *Kcnqlot1* та *CDKN1C* генів. У здорових людей ICR2 метильований в материнському алелі та призводить до втрати експресії *KCNQ1OT1* та експресії *KCNQ1* та, зокрема, *CDKN1C*, який є негативним регулятором клітинної проліферації та росту, що приймає участь в розвитку плоду людини, оскільки він кодує інгібітор циклін-кіназних комплексів. РНК *KCNQ1OT1* експресується лише від батьківського алеля та призводить до пригнічення усіх імпритованих генів в домені, включаючи *CDKN1C*. В гіпометильованому ICR2 в батьківському алелі також має бути ідентифіковано зв'язування CTCF [5]. У 40–55% випадків спостерігається гіпометильовання ICR1, у 2–3% випадків – дуплікація ICR1 та ICR2, в 1% – дуплікація ICR2 і, приблизно, в 1% випадків – мутації гену *CDKN1C*. У трьох останніх випадках існує ймовірний ризик (до 50%) передачі синдрому власним дітям від хворого, а також братам і сестрам пацієнта. У 30–40% випадків не вдається встановити причини ССР. У більшості випадків ССР є спорадичним, не виключено АД (8,7%), АР (17,4%) та Х-зчеплений (74%) тип успадкування.

Незначна частина випадків ССР асоціюється з хромосомними та геномними мутаціями: r(15) and deletion of 15q, diploid–triploid mixoploidy, 45,X/46,XY, 47,XXY, trisomy 18 mosaicism, del(8)(q11-q13), del(18p), dup(1)(q32.1-q42.1), dup(7p12.1-p13), balanced translocation (17;20)(q25;q13), *de novo* translocation (1;17)(q31;q25) тощо. На сьогодні також показано, що кількість дітей з ССР збільшується в 10–12 разів у жінок, у яких запліднення здійснювали за рахунок допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя, порівняно з жінками, які завагітніли природнім шляхом.

Верифікація діагнозу лише на підставі синдромологічного діагнозу є складною за рахунок значного клінічного поліморфізму та ступеня важкості синдрому. Молекулярно-генетичне підтвердження діагнозу можливе лише у 60% випадків. Azzi et al представили клінічні характеристики: малий до гестаційного віку; відносна макроцефалія при народженні; постнатальна

затримка росту (-2SD0 у віці 24 міс); дефіцит маси/низький ІМТ (-2SD) в 24 міс; виступаюче чоло; асиметрія тіла. 4–6 критеріїв за шкалою Netchine-Harbison SRS/RSS Clinical Scoring System, вказують на ймовірну наявність ССР [3, 4]. Такі родини потребують консультації лікаря генетика. У жовтні 2016 р. опублікований Міжнародний консенсус щодо ССР. Документ містить діагностичні рекомендації (ССР залишається насамперед клінічним діагнозом; діагностувати ССР можна за допомогою ДНК-аналізу, проте негативний результат не виключає діагноз) та терапевтичні рекомендації щодо догляду та ведення таких дітей. Оскільки для цього синдрому характерними є декілька варіантів генотипу, це призводить до різних фенотипових проявів. Зокрема, гіпометиляція ICR1 призводить до «класичних» ознак синдрому та більшої частоти асиметрії тіла, тоді як труднощі в навчанні та логопедичні проблеми частіше виникають в осіб з материнською уніпарентною дисомією 7-мої хромосоми [4].

Диференційний діагноз ССР включає захворювання, які включають внутрішньоутробну затримку розвитку та низький зріст, а також синдроми, вторинні по відношенню до хромосомних аберацій та змін в репарації ДНК. Серед основних синдромів, – синдром Дубовиця [MIM 223370], (AP-тип). Цей розлад є основним диференційним діагнозом ССР. Також слід виключити Bloom syndrome (#210900), Nijmegen breakage syndrome (#251260), MOPD II (#210720), Meier–Gorlin syndrome (#224690, #61380, #613803, #613804, #613805), *IGF1R* mutation or deletion (#147370, #612626), *IGF1* mutation (#147440), 3-M [#=273750], IMAGE [#14732]. Також слід виключити алкогольний синдром плоду.

ССР не має специфічного лікування, спостереження та корекція патологічних змін носить симптоматичний мультидисциплінарний характер.

ССР – захворювання, яке важко діагностувати синдромологічно у зв'язку із широким діапазоном його проявів та низької специфічності основних проявів. Багато симптомів – ознаки затримки внутрішньоутробного розвитку, низька

прибавка маси тіла та відставання в рості після народження можуть бути проявами інших захворювань, які характерні для маловагових дітей. При наявності вираженої затримки внутрішньоутробного розвитку та наявності стигм дизембріогенезу на фоні постнатальної затримки фізичного розвитку, лікарям слід пам'ятати про наявність такої генетичної патології, як ССР для своєчасного скерування на медико-генетичне консультування з подальшим молекулярно-генетичним дослідженням для верифікації діагнозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Carolina Isabel Galaz-Montoya^a, Constanza García-Delgado^a, Alicia Cervantes-Peredo^b, Leticia García-Morales^c, Verónica Fabiola Morán-Barroso^a Clinical profile of a cohort of Silver-Russell syndrome patients followed at the Hospital Infantil de México Federico Gómez from 1998 to 2012. Режим перегляду: <https://www.elsevier.es/en-revista-boletin-medico-del-hospital-infantil-201-articulo-clinical-profile-cohort-silver-russell-syndrome-X24443409145998272>
2. Suhee Chang, Marisa S. Bartolomei. Modeling human epigenetic disorders in mice: Beckwith-Wiedemann syndrome and Silver-Russell syndrome. Режим перегляду: <https://journals.biologists.com/dmm/article/13/5/dmm044123/225239/Modeling-human-epigenetic-disorders-in-mice>
3. Eduarda Hanna Porto Ribeiro, Michele Dias Hayssi Haduo, Camila da Costa Ribeiro, Dionísia Aparecida Cusin Lamônica. Silver-Russell syndrome: clinical, neurodevelopmental and communication characteristics: clinical case studies. Режим перегляду: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34705922/>
4. Milena Crippa, Maria Teresa Bonati, Luciano Calzari, Chiara Picinelli et al. Molecular Etiology Disclosed by Array CGH in Patients With Silver-Russell Syndrome or Similar Phenotypes. Режим перегляду: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31749829/>
5. Emma L. Wakeling, Frédéric Brioude, Oluwakemi Lokulo-Sodipe, Susan M. O'Connell et al. Diagnosis and management of

Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. Режим перегляду: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27585961/>

6. Francisco Cammarata-Scalisia, Michele Calleab, Frances Stockc, Valentina Zambitod, Angela Sparagoe, Andrea Riccioe. Síndrome de Silver-Russell. Aspectos clínicos y etiopatológicos de una entidad ejemplo de impronta genómica. Режим перегляду: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1116915>

Ластівка І. В.

кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри педіатрії та медичної генетики

*Буковинський державний медичний університет
м. Чернівці. Україна*

ВИПАДОК СПІНАЛЬНОЇ М'ЯЗОВОЇ АМІОТРОФІЇ КУГЕЛЬБЕРГА-ВЕЛАНДЕРА У ДИТИНИ В РЕЗУЛЬТАТІ ДЕЛЕЦІЇ ГЕНУ *SMN2*

Спадкові спінальні м'язові атрофії (СМА) – генетично гетерогенна група захворювань, яка характеризується прогресуючою дегенерацією та загибеллю рухових нейронів передніх рогів спинного мозку, а у ряді випадків і ядер стовбура головного мозку, що призводить до поступового розвитку симетричних кволих паралічів та атрофії попереково-смугастої мускулатури, якісного переродження відповідних м'язів та зниження їх електрозбудливості. На долю проксимальних СМА I–IV типів приходить 85% усіх ізольованих форм цієї групи захворювань. Це – одне з найбільш частих аутосомно-рецесивних захворювань. Поширеність захворювання значно коливається від 1 на 1000 до 1 на 200 000 населення, 1 на 6000 – 1 на 10 000 живонароджених, частота носійства – 1/40–1/60.

Усі клінічні форми захворювання картовані на короткому плечі хромосоми 5 в «гарячій» області 5q12.2–13.3. Так званий