

Australian Journal of Scientific Research



No.1. (5), January-June, 2014

“Adelaide University Press”

2014



THE UNIVERSITY
of ADELAIDE

Australian Journal of Scientific Research

No.1. (5), January-June, 2014

VOLUME III

“Adelaide University Press”
2014

Australian Journal of Scientific Research, 2014, No.1. (5) (January-June). Volume III.
“Adelaide University Press”. Adelaide, 2014. - 611 P.
Proceedings of the Journal are located in the Databases Scopus.

Source Normalized Impact per Paper (SNIP): 3.756

SCImago Journal Rank (SJR): 3.885

Editor-in-Chief: Prof. Melissa Kane, D. S. Sc. (Australia)

Executive Editor: Prof. Robert Armer, D. L. S. (Australia)

Technical Editors: Julia Rae, Tom River (Australia)

Editors:

Prof. David Lim, D. Sc. (Australia)

Prof. Adelaide Field, D. S. Sc. (New Zealand)

Prof. Christian Mills, D. G. S. (Australia)

Prof. Tom MakNikol, D. M. (Canada)

Prof. Erin Robbins, Dr. P. H. (UK)

Prof. Dominik Stiles, D. P. E. (Canada)

Prof. Lane Hewitt, D. M. Sc. (Australia)

Prof. Richard Coventry, D.Sc. (Australia)

Prof. Dominik Burleson, DHSc. (USA)

Prof. Rayan Cooper, D. Sc. V. M. (UK)

Prof. James Ridley, D. M. (Australia)

Prof. Charles West, D. I. T. (UK)

Prof. Elizabeth Moore, D. Tech. (USA)

Prof. Margaret Harman, D. E. Sc. (UK)

Prof. Isabella Blake, D. Env. (Australia)

Prof. Richard Whiteside, D. E. Sc. (UK)

Prof. Robert Barclay, D. C. S. (UK)

Prof. Henry Simmons, D. I. T. (USA)

Prof. Harry Viddal, D. C. S. (USA)

Contents

Biology, Medicine, Chemistry

<i>Julie A. Quinlivan, Nadeem O. Kaakoush and George L. Mendz</i> Acinetobacter Species Associated with Spontaneous Preterm Birth and Histological Chorioamnionitis ..	7
<i>Y. P. M. Van Camp, B. Vrijens, I. Abraham, B. Van Rompaey and M. M. Elseviers</i> Adherence to Antihypertensive Medications in Type 2 Diabetes: Prevalence and Determinants.....	13
<i>Gabriele Messina, Emma Ceriale, Sandra Burgassi, Carmela Russo, Nicola Nante, Lorenzo Mariani, Lucilla Taddei, Daniele Lenzi and Pietro Manzi</i> Hosting the Unwanted: Stethoscope Contamination Threat	32
<i>Oleksiy Volkov</i> What changes do influence cognitive functions during pregnancy?	44
<i>M. Nedorezova, A. Chapurina, A. Klyamkina, A. Aladyshev, A. Baranov and B. Shklyaruk</i> Peculiarities of copolymerization of propylene with 1-Butene and 1-Pentene in the medium of liquid propylene with rac-Me₂Si(4-Ph-2-MeInd)₂ZrCl₂-MAO	48
<i>A. Popova, T. Popova</i> Investigation of kinetics of nature water refinement.....	62
<i>A. Korolev, S. Fischev</i> The use of mini-implants as a permanent support for the immediate loading of removable dentures in unfavorable anatomical and topographical conditions of the upper jaw.....	70
<i>Ann Burceva, O. Berestneva, O. Zharkova</i> Cluster analysis of physiological characteristics of patients with various forms of asthma	79
<i>Anna Dvoeglazova, Irina Bukharina</i> The biological activity of the soil in the city's planting (for example, Izhevsk)	86
<i>Anna Dvoeglazova, Tatiana Aleksandrova</i> Dynamics enzymatic activity of soil in conditions of urbanicity (on example Izhevsk).....	92
<i>A. Kholostova</i> World experience of society participation in the some kinds business licensing in sanitary and epidemiological direction	98
<i>Anna Shabanova</i> Characteristics of some water bodies of Samara Region on the basis of humic substances content	109
<i>Elena Beletzkaya, Irina Korelskaya</i> Physical development of children with scoliosis in the circumpolar region	118
<i>Valery Pronin, Vladislav Ponomarev, Alexander Martynov, Lyudmila Kleticova, Nina Yakimenko, Ekaterina Bichkova</i> Features commensal organism responses rock pigeon on stressors urbanizivannyh systems.....	124
<i>Ludmila Semeniuk, Vladimir Lihachev</i> Recovery ovulation in women with obesity, PCOS and pregnancy lose a history.....	132
<i>Herbert F. Jelinek, Dina A. Jamil and Hayder A. Al-Aubaidy</i> Impaired Fasting Glucose & 8-Iso- Prostaglandin F_{2α} in Diabetes Disease Progression	139
<i>Galyna Levytska</i> Amino acids in the vitreous and postvitrectomy content in rhegmatogenous retinal detachment patients with varying degrees of proliferative vitreoretinopathy.....	150
<i>Yuriy Mazhaysky, Svetlana Galchenko, Alina Cherdakova</i> Change proteolytic activity of technogenic changes in soil when making various humic substances.....	160
<i>G. Ruzin, D. Demyanik, K. Vakulenko</i> Experience of prediction of soft tissue phlegmons of face on grounds using of the program "Prognosis"	166
<i>Dzhantemir Dzybov, Valeriy Kulintsev, Nina Lapenko</i> Reestablishment plant climax of desertification landscape.....	172

<i>E. Grigoryev</i> Urodynamic disfunction in case of different localisations of bladder cancer by magnet resonance imaging	181
<i>E.Ya Grechanina</i> Craniometaphyseal dysplasia (ANKH-Gen c .1124-1126del in accordance with NCBI NM_054027.4, ATG=+1) (p.Ser375del, Htzg) against the background of mild homocystinuria (MTHFR 677 TT), MTR 2756 GG, MTRR 66AG, PAI -675 (5G/4G), AGT II 235 TT polymorphisms. Epigenetic disease?	189
<i>Yelena Pilipko</i> The assessment of the effect of weather conditions on fire situation	207
<i>Zaikina Maria</i> The study of mineral and vitamin composition of the collection of herbs «Arfazetin - E», with the purpose of fortification dietary purposes	213
<i>Irina Bukharina, Anna Kamasheva</i> About the species of microscopic fungi in soils and roots of woody plants in the urban environment	219
<i>G. Papa, M. Iurato, C. Licciardello, R. Maiorana, C. Finocchiaro and V. Pezzino</i> Aging, Diabetic Nephropathy and Multiple Macrovascular Involvement are Associated with Atrial Fibrillation in Type 2 Diabetes Mellitus	228
<i>K. Vedernikov, I. Bukharina, A. Alekseenko</i> Environmental assessment and the use of plants of the genus Picea forests of the city of Izhevsk	243
<i>Kristina Krupcy</i> Bioindicative possibilities of pigment-synthesizing yeasts Rhodotorula genus	249
<i>Liliya Zhyvotovskaya, Vladimir Borisenko</i> Specific Characteristics of Biorhythmological Status of Patients with Dipsomaniacal Forms of Alcohol Dependence	255
<i>O. Lysenko, N. Skulskiy, V. Shatilo, E. Sobotovich</i> Impact of nuclei's fundamental properties on fractionation specifics of even and odd isotopes of chemical elements in natural systems	261
<i>L. Biliavska, O. Povnitsa, S. Zagorodnya, S. Voychuk, L. Zelena, Y. Shamara, N. Nesterova</i> Modeling of the mixed adeno-herpetic infection of cells MDBK, her characteristics and features of antiviral action of substances	267
<i>Ludmila Katashinskaya, Larisa Gubanova</i> The peculiarities of data of cardio-respiratory system of urban and rural schoolchildren	284
<i>Grigory Puchinskiy, Alexandr Chikov, Irina Manzhulo</i> The peculiarities of maximal oxygen uptake and power of active energetic metabolism of swimmers and cross-country skiers	291
<i>Marina Stakheyeva, Alexandr Serykh</i> The complex of informative immunological parameters for breast cancer outcome prognosis	295
<i>Gulali Aktas, Aytekin Alcelik, Buket Kin Tekce, Mustafa Sit, Haluk Savliand Hikmet Tekce</i> Could Mean Platelet Volume and Red Cell Distribution Width Predict Vitamin B12 Deficiency?	302
<i>Oleg Smolenskiy</i> Water quality and community structure of zooplankton ponds Kiev region and its influence on the development of carp (Cyprinus carpio L.) eggs	310
<i>Olga Nemereshina</i> The study of the chemical composition of Plantago lanceolata	317
<i>Olga Tupitskaya, Inna Kurbatova, Oleg Smolenskiy, Nikolay Shabash</i> Water quality assessment of fishery ponds at contamination of organic origin	327
<i>Petr Kuzmin, Irina Bukharina, Ajgul Sharifullina</i> Dynamics of the content of photosynthetic pigments in the leaves of woody plants in urbanosredy	335
<i>Igor Revechuk</i> Cross-cultural and ethnocultural features of presence of mental disorders in the world today	345
<i>R. Pohorilyak, O. Hulchiy</i> Characteristics of general staff and senior staff health workers Transcarpathian region	353

<i>N. Royko, E. Pronina, B. Filenko, S. Danylchenko, S. Proskurnya</i> Histological and histochemical peculiarities of precaries processes in pits and fissures of molars with multiple odontoglyphic pattern.....	359
<i>Sergiy Kozodaev, Volodimir Kuzmik</i> Accreditation as a tool for continuous monitoring of healthcare quality management	367
<i>Tatiana Shepelenko, Yuri Sarkisov</i> Corrosion products of cement, as effective modifiers increase the strength of cement systems	374
<i>Gaffar Aslan, Tulay Tecimer, Sadik Server, Fikret Cinar, Sefik Igdem, Ipek Coban and Coskun Tecimer</i> Primary Small B-cell Lymphoma (MALT Lymphoma) at Lingual Tonsil: A Case Report.....	382
<i>F. Aliyeva, A. liyev</i> Adistrybance in the reculation of circadion pythms of sucra load-induced glycemik reaktions under long-term physical wook	392
<i>Jesa Nadine V. Protasio and Archimedes L. D. Agahan</i> Bilateral Endogenous Endophthalmitis in an Asian Female	399
<i>U. Shtoda, A. Platonova, A. Bakulev</i> Therapeutic correction of endothelial dysfunction in patients with psoriasis associated with comorbidities	404
<i>Yuriy Ol'khovyk</i> Vitrification of liquid boron-containing radioactive wastes produced by NPPs	411
 Agricultural Sciences	
<i>Mohd Saleem Wani and Latief Ahmad</i> Estimation of Field Environment Variability for Germination and Seedling Traits in Madhuca indica Gmel	417
<i>Ayrat Khabirov</i> Characteristics of hematological parameters and meat quality ducklings broiler using probiotics	434
<i>Alexander Toigildin, Mikhail Podsevalov, Irina Toigildina</i> Bean phytocenoses in biologization of crop rotations and soil fertility optimization in the farming systems of the forest-steppe of the Volga region	439
<i>Benjamin Tetteh Anang, Zakaria Ahmed Zulkarnain and Suleiman Yusif</i> Production Constraints and Measures to Enhance the Competitiveness of the Tomato Industry in Wenchi Municipal District of Ghan	447
<i>Guzaliya Sitdikova</i> Perspective directions of development of horticulture in the agricultural organizations of the Republic of Bashkortostan	464
<i>Guzaliya Sitdikova</i> Analysis of consumption of basic foodstuffs the Republic of Bashkortostan.....	471
<i>Oleg Diev</i> Studies of the content of nitrates in fruits domestic and imported	477
<i>Kirill Kopylov, Eugeniy Shevchenko</i> Selection-genetic evaluation of rabbits By dna-markers and blup-method	484
<i>A. Kandil, A. Sharief and M. Sheteiwy</i> Effect of Seed Storage Periods, Conditions and Materials on Germination of Some Soybean Seed Cultivars	491
<i>M. Pasnichenko</i> The effect of energy level and protein in a diet on the balance of energy and of the southern meat breed cows and efficiency of calves	518
<i>Natalya Mudrykh, Iraidia Samofalova, Irina Gordeeva</i> Ensure environmental sustainability of agriculture in the Perm region	528
<i>S. Adigbo, E. Iyasere, T. Fabunmi, V. I. O. Olowe and C. O. Adejuyigbe</i> Effect of Spatial Arrangement on the Performance of Cowpea /Maize Intercrop in Derived Savannah of Nigeria	540

<i>Tahir Mohammad, Rahman Hidayatur, Gul Rahmani, Amjad Ali and Muhammad Khalid</i> Genetic Divergence in Sugarcane Genotypes	553
<i>Rimma Matveeva, Olga Butorova, Natalia Bratilova</i> Conservation of biodiversity of tree species in the green area of Krasnoyarsk.....	562
<i>Amina Satkeeva</i> Influence of zeolite Lyulinskogo deposit on morphological and biochemical parameters of blood pigs.....	566
<i>Sawsan S. Moawad and F. F. Al-Ghamdi</i> Susceptibility of Some Dry Date Cultivars to Infestation by <i>Oryzaephilus surinamensis</i> (L.) (Coleoptera: Silvanidae).....	572
<i>Sergey Poltoretskyi</i> Analysis of polyfactorial connections in the technology of seed coenosis of common millet	586
<i>Fatih Bagautdinov, Ilgiz Asylbaev, Natalia Permjakova, Tatiana Ivanova</i> Regulation of fertility of leached chernozems of the Southern Urals at agricultural use	592
<i>Nina Pestereva</i> Some features of rice production along the northern border of distribution	600
<i>Alla Zhorova, Olena Kalyuzhna,</i> Informative and consultative guidance of ukrainian agrarian commodity producers.....	607

*Grechanina E.Ya., Ukrainian Institute of Clinical Genetics of Kh.N.M.U.,
Kharkiv Specialized Medical Genetic Centre,
member - correspondent of NAMS of Ukraine, Professor,
Doctor of medical Sciences*

**Craniometaphyseal dysplasia (ANKH-Gen c .1124-1126del
in accordance with NCBI NM_054027.4, ATG=+1)
(p.Ser375del, Htzg) against the background of mild
homocystinuria (MTHFR 677 TT), MTR 2756 GG, MTRR
66AG, PAI -675 (5G/4G), AGT II 235 TT polymorphisms.
Epigenetic disease?**

Abstract: Genetic heterogeneity and clinical polymorphism of hereditary diseases are now becoming increasingly important in specifying the diagnosis, hampering its effectiveness. Advances in molecular genetics have opened the way to personalized characterization of genetically heterogeneous forms of diseases. Among the many factors that determine the genomic human health, epigenetic status is becoming increasingly important. The numerous works of native and foreign authors are dedicated to his study. P. Medawar's quotation that "genetics proposes, epigenetics disposes." And that, perhaps, reflects the true state of affairs. Methylation is considered as a key modifier of the genome and this was the basis for deepening interest in the folate-methionine cycle, which is closely associated with methylation. D. Papachristodoulou et al. (2014) in the book "Biochemistry and Molecular Biology" described in a concise way the medical effect of folate deficiency (Medical effects of folate deficiencies), a well-studied in the world. In this light, our study aims to examine the role of folate deficiency in the clinical manifestation of monogenic diseases caused by "point" mutations.

In this work, the observation of craniometaphyseal dysplasia (CMD) in combination with mild homocystinuria and several polymorphic genes associated with folate deficiency is shown. This is the first in literature that is unique in the degree of severity of the clinical manifestations of a severe form of the syndrome.

Keywords: craniometaphyseal dysplasia, mild homocystinuria, polymorphisms, folate deficiency, syntropy phenomenon.

*Гречанина Е.Я., Украинский институт клинической генетики ХНМУ
Харьковский специализированный медико-генетический центр,
чл.-корреспондент НАМНУ, профессор, доктор медицинских наук*

Краниометафизарная дисплазия (ANKH-Gen с.1124-1126del в соответствии с NCBI NM_054027.4, ATG=+1) (p.Ser375del, Htzg) на фоне легкой гомоцистинурии (MTHFR 677 TT), полиморфизмов MTR 2756 GG, MTRR 66AG, PAI -675 (5G/4G), AGT II 235 TT. Эпигенетическая болезнь?

Аннотация. Генетическая гетерогенность и клинический полиморфизм наследственной патологии в настоящее время приобретает все большее значение в уточняющей диагностике, затрудняя ее эффективность. Успехи молекулярной генетики открыли путь к персонализированной характеристике генетически гетерогенных форм болезней. Среди многочисленных факторов, определяющих геномное здоровье человека, все большее значение приобретает эпигенетический статус. Его исследованию посвящены многочисленные работы отечественных и зарубежных авторов. Утверждение Медавара П. о том, что «генетика предполагает, а эпигенетика располагает» отражает истинное положение дел в уточняющей диагностике. Метилирование признано основным модификатором генома и это дало основание углубить интерес к фолатно-метиониновому циклу, который самым тесным образом связан с метилированием. D. Parachristodoulou et al. (2014) в монографии «Биохимия и молекулярная биология» лаконично охарактеризовал медицинский эффект дефицита фолатов (Medical effects of folate deficiencies), хорошо изученный в мире. В этом свете наше исследование направлено на изучение роли дефицита фолатов в клиническом проявлении моногенных болезней, вызванных «точковыми» мутациями.

В работе представлено наблюдение краниометафизарной дисплазии (КМД) в сочетании с мягкой гомоцистинурией и несколькими полиморфными генами, ассоциированными с дефицитом фолатов. Это уникальное по степени выраженности клинических проявлений тяжелой формы данного синдрома, наблюдение.

Ключевые слова: Краниометафизарная дисплазия, легкая гомоцистинурия, полиморфизмы, дефицит фолатов, феномен синтропии.

Постановка проблемы и ее значение. В процессе уточняющей диагностики наследственной патологии мы все чаще встречаемся с феноменом сочетания клинических проявлений генных («точковых») мутаций и эпимутаций.

Поэтому такие понятия как эпигеном (совокупность всех эпигенетических маркеров, которые лежат в основе генной экспрессии), модификации (эпимутации или направленные адаптивные изменения), метилирование цитозинового островка, которое приводит к выключению генов, ацетилованию гистонов, входят в практику клинического генетика.

«Эпигенетика-наука о наследуемых свойствах организма, которые не связаны с изменением собственно нуклеотидной последовательности ДНК и могут быть не прямо, а опосредованно закодированы в геноме. Эпигенетическими механизмами являются: энзиматическое метилирование ДНК, гистоновый код (энзиматические модификации гистонов – ацетилование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование) и замалчивание генов малыми РНК (miRNA, siRNA), все они связаны с изменением структурной и функциональной организации хроматина». Это утверждение Ванюшина Б.Ф. (2013), одного из исследователей эпигенетики как науки, как нельзя более ярко отражает сущность изменившихся болезней человека и, в первую очередь, наследственных.

С позиции сегодняшних представлений метилирование ДНК контролирует все генетические процессы, его нарушение параллельно с изменениями других эпигенетических модификаторов не только приводят к развитию рака, диабета, астмы, тяжелых неврологических и психических расстройств, о чем свидетельствует мировой опыт, но и по нашему скромному опыту накладывает отпечаток на клинические проявления наследственной патологии, влияя на их генетическую гетерогенность и клинический полиморфизм. Нельзя не согласиться Н. У. Zoghbi и А. Beaudet (2010), что «изучение взаимоотношений генотипа и фенотипа бросает вызов клиницистам и исследователям, поскольку некоторые наблюдения не так просто поддаются объяснению». Изучение случаев редких наследственных болезней приоткрывает роль эпигенома.

Установлено, что метилирование ДНК осуществляется сайт-специфическими ферментами – цитозиновыми ДНК – метилтрансферазой и приводит к возникновению в ней m^5C (остатков 5-метилцитозина), что сказывается на взаимодействии ДНК с разными белками. При этом метилирование играет двойную роль: или блокирует связывание ДНК с такими белками и тем самым препятствует транскрипции генов, или является обязательным условием для связывания белков, т.е. метилирование ДНК играет позитивную, так и негативную роль в генной активности. Авторы приводят классификацию эпигенетических болезней, которая включает болезни геномного импринтинга (сестринские синдромы: Прадера – Уилли и Ангельмана; Беквита–Видемана, Сильвера–Рассела, псевдо–гипопаратирозидизм). В эту же группу болезней авторы относят нарушения, влияющие на структуру хроматина в *trans*-конфигурации (синдромы Рубинштейна–Тайби, Ретта, сцепленная с X-хромосомой, альфа-талассемия,

сопровождающаяся умственной отсталостью; синдром иммунодефицита, нестабильности центромерного участка и лицевых аномалий; спондилоэпифизарная дисплазия Шимке; дефицит метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR) и расстройства, влияющие на структуру хроматина в cis-конфигурации ($\alpha\delta\beta$ - и $\delta\beta$ -талассемия, синдром ломкой X-хромосомы, плече-лопаточно-лицевая миопатия,). Отнесение дефицита метилентетрагидрофолат редуктазы в категорию эпигенетических болезней позволило нам подойти к оценке ассоциации полиморфизмов ключевого фермента фолатного цикла - MTHFR с многими моногенными заболеваниями, выявленными нами в процессе селективного скрининга больных, с подозрением на наследственную патологию. Представленное наблюдение является одним из 7691 исследований полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла, проведенных нами в 2008-2014 гг., касается редкого наследственного заболевания – краниометафизарной дисплазии.

Установлено, что важнейшими факторами, которые нарушают эпигенез, являются внешнесредовое воздействие – питание, инфекции, стресс, травмы, курение. А главной эпигенетической меткой и ключевой реакцией эпигенеза является, по свидетельству Allis C.D. (2010), метилирование. Поскольку метионин является универсальным донором метильных групп, вовлеченность фолатно-метионинового цикла в патогенез многих наследственных заболеваний подтверждено многочисленными исследователями. Механизм такого влияния все еще остается неясным и требует дальнейшего изучения. По данным D. Parachristodoulou et al. (2014) дефицит фолатов во время беременности ассоциирован с патологией ЦНС. Фолат является не только носителем групп формила и метилена. Он может содержать определенное число других одноуглеродных групп различной степени окисления. Когда N5, N10- метилен FH4 преобразовывается в N5 -метил FH4, единственным путем вернуть фолат в производные FH4 является транспортировка метильной группы в гомоцистеин и преобразование ее в метионин, для чего необходим коэнзим, полученный из витамина B12. Эта реакция катализируется метионинсинтазой. Авторы подчеркивают, что дефицит B12 может вызвать функциональный дефицит фолата, фолат будет «захвачен» в метилированной форме и не сможет вернуться в пул FH4 (тетрагидрофолата) для повторного использования при других реакциях при синтезе нуклеотидов. Это всего лишь часть работы фолатного цикла при синтезе нуклеотидов, но даже это утверждение подчеркивает важность дефицита ферментов фолатного цикла в синтезе ДНК. Логичным, с нашей точки зрения, является дальнейший поиск механизмов вовлеченности фолатно-метионинового цикла в формирование генетически гетерогенных форм наследственной патологии.

Представлено наблюдение тяжелого случая краниометафизарной дисплазии, подтвержденной молекулярно-генетическим исследованием (мутация) (ANKH-Gen c.1124-1126del в соответствии с NCBI NM_054027.4,

ATG=+1) (p.Ser375del, Htzg) и протекавшего на фоне легкой гомоцистинурии (MTHFR 677 TT), полиморфизмов MTR 2756 GG, MTRR 66AG, PAI -675 (5G/4G), AGT II 235 TT. Тяжесть клинических проявлений, возможно, была так же обусловлена ранним внутриутробным действием триггеров (латентная инфекция беременной), наличием у обоих родителей полиморфизмов (аллелей риска), связанных с метилированием ДНК.

Клинические проявления краниометафизарной дисплазии манифестировали в пренатальном периоде онтогенеза, о чем свидетельствовали ранний гестоз, угроза прерывания беременности, осложненное течение родов. Нарушением биомеханизма родов вследствие тяжелой деформации головы привело к необходимости кесарева сечения.

Фенотип ребенка в раннем детском возрасте соответствовал классической форме краниометафизарной дисплазии, однако диагноз в послеродовом периоде установлен не был. В дальнейшем клиническая симптоматика тяжелой формы краниометафизарной дисплазии развивалась быстро, присоединившаяся гидроцефалия потребовала хирургической коррекции. Обнаруженная аномалия Арнольда-Киари дала основание для предположения о влиянии на тяжесть клинических проявлений сопутствующих молекулярно-генетических событий.

Отсутствие мутации у матери дает основание предположить наличие новой мутации или феномен гонадного мозаицизма у отца.

Цель исследования: Оценить клинические проявления и некоторые генетические характеристики краниометафизарной дисплазии, ассоциированной с мягкой гомоцистинурией и некоторыми генами риска с позиции взаимодействия генетических и эпигенетических мутаций в манифестации заболевания.

Материалы и методы: С 2008 года по настоящее время проведен селективный скрининг полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла у 7691 пациента с подозрением на хромосомные, генные и мультифакториальные заболевания. Определены частоты различных генотипов полиморфизмов в популяции, что послужило основанием для сравнения частот. Данные были опубликованы ранее. Для уточняющей диагностики использован широкий спектр дополнительного исследования—клинико-генетический, синдромологический, биохимический, молекулярно-генетический.

Результаты и обсуждение: К.Д., 3 г. 11 мес. На момент консультации мама предъявляла жалобы на резкое беспокойство девочки во время сна, которое сопровождается гипертонусом мышц спины, задержку психомоторного и речевого развития, увеличившуюся со временем деформацию черепной и лицевой частей черепа, наличие опухолеподобного образования в левой теменной области.

Анамнез жизни: пробанд от I-й беременности, которая осложнилась угрозой прерывания в сроке 20-21 нед., протекала на фоне анемии, токсикоза в I-м триместре, рецидивирующего трахеобронхита. Роды в сроке гестации 40 недель, осложнились слабостью родовой деятельности, длительным (24 часа) безводным периодом, нарушением биомеханизма родов из-за резкой деформации головки. Проведено кесарево сечение. Вес при рождении 3760 г, рост 55 см.

Анамнез заболевания: ребенок уже при рождении обращал внимание необычным строением головы – гипертелоризм, широкая переносица, квадратная форма ушных раковин, куполообразный череп были резко выражены. Эти признаки вначале были расценены как индивидуальная особенность фенотипа. Однако вскоре было отмечено прогрессирующее проявление аномалий – переносица расширилась, гипертелоризм нарастал, нос укорачивался, нарастала анемия, отмечена дисплазия тазобедренных суставов, присоединилась патология почек (инфекционная). Ребенок находился на лечении в неврологическом отделении, однако проводимая терапия установленного гипоксически-ишемического поражения ЦНС эффекта не дала, и заболевание продолжало прогрессировать. Появились частые срыгивания, беспокойное поведение, что к сожалению, не было использовано как показание для обследования метаболизма. Голова увеличивалась в размерах и деформировалась, большой родничок закрылся уже в 4 мес. До года ребенок лечился в соответствии с установленным симптоматическим диагнозом – задержка психического, предречевого, стато-кинетического развития, синдром проксимальной гипотрофии. В 1 год 1 мес. у ребенка был диагностирован гипотиреоз, назначен L-тироксин, а через месяц выявлены МРТ-признаки поражения белого вещества мозга, внутренняя гидроцефалия, мальформация Арнольда-Киари I, частичная атрофия дисков зрительных нервов обоих глаз. Появление аномалии Арнольда-Киари должно было быть еще одним поводом для параллельной оценки фолатно-метионинового цикла как сопутствующего метаболического нарушения. В раннем неонатальном периоде установлено наличие признаков инфицирования мочевыделительных путей, дисплазия тазобедренных суставов.

Ребенку проводилась симптоматическая терапия цераксоном, когитумом, кальцием гопантенатом. К 2-м годам гидроцефалия прогрессировала, сопровождалась сильными головными болями, беспокойством, рвотой. Проведена вентрикулоперинеостомия справа. Проведенное шунтирование дало краткосрочный эффект и потребовало его повторного проведения.

Лечащим врачом высказано предположение о наличии у ребенка краниометафизарной дисплазии (Галаган В.А.). Родители обратились в клинику Шарите (Германия), где проведено клинико-генетическое обследование и подтверждена краниометафизарная дисплазия в необычно тяжелой форме, которая по фенотипу напоминает краниодиафизарную дисплазию. Обнаружена

известная мутация c.1124_1126del (в соответствии с NCBI NM_054027.4, ATG=+1) (p.Ser375del в гетерозиготном состоянии (Nurnberg et al.2001 Nat. Genet). Высказано предположение, что вероятнее всего мутация p.Ser375del связана с более тяжелой формой краниометафизарной дисплазии.

В 2013 г. у девочки возникли тонико-клонические судороги. Выявлены пароксизмы острых высокоамплитудных потенциалов, свидетельствующих о судорожной готовности головного мозга. К этому времени диагноз уже звучал следующим образом: краниометафизарная дисплазия, синдром Арнольда-Киари 1, эпилепсия с парциальными и генерализованными тонико-клоническими приступами, состояние после шунтирования, синдром ликворных нарушений, задержка психомоторного развития. Была назначена антиконвульсантная терапия.

Семья направлена в Харьковский специализированный медико-генетический центр (ХСМГЦ) для лечения и реабилитации. При осмотре в ХСМГЦ мы сравнили ее фенотип с «матрицей» фенотипа из каталога Smith's (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительные данные о клинических проявлениях признаков КМД

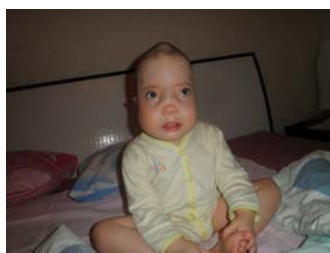
№ п/п	Краниофациальные аномалии	Каталог Smith's	Пациентка Д.
1	Уплотнение свода черепа с плотным основанием черепа, лицевых костей и челюстей	+	+
2	Вариабельная пневматизация	+	+
3	Необычно толстый костный выступ над переносицей	+	+
4	Гипертелоризм	+	+
5	Относительно маленький нос	+	+
6	Вариабельный проптоз глаз	+	+
7	Компрессия отверстий черепных нервов	+	+
8	Головная боль	+	+
9	Узкие носовые ходы с ринитом	+	+
10	Конечности:		
10.1	Вариабельная степень метафизарное расширения с диафизарным склерозом	+	+
10.2	Наиболее очевидны в дистальной части бедер	+	+
10.3	Наружное отклонение голени	+	+
11	Мальформация Киари I	+	+
12	Умственная отсталость	+	+
13	Расширенная венозная сеть на лице	-	+
14	Расширенная венозная сеть верхней части туловища	-	+

15	Судороги	-	+
16	Тяжелые нарушения зрения	+/-	+
17	Двусторонняя тугоухость	+/-	+/-
18	Отсутствие мимики	-	+
19	Ярко-красные поверхности ладоней и стоп	-	+

Признаки болезни видны в неонатальном периоде и при AR и при АД формах. У взрослых с АД формой типичные черепно-лицевые проявления менее очевидны. Клинические проявления более мягкие и включают сдавление 7 и 8 черепно-мозговых нервов. Склероз швов может быть единственным следствием при аутосомно - рецессивной форме, черепно-лицевые нарушения развиваются прогрессивно. Основание черепа становится более склерозированным и свод черепа с постепенно нарастающим гиперостозом с костными разрастаниями вокруг орбит и носовых костей. В этих случаях наблюдаются тяжелые нарушения зрения и двусторонняя тугоухость. Прогнатизм становится более выраженным с возрастом. Развивается стволовая атаксия. Оба аутосомно–доминантные и аутосомно-рецессивные типы заболевания были описаны, причем последний более тяжелые по степени проявления.

Со стороны нервной системы отмечены тяжелые нарушения: аномалия Арнольда – Киари, задержка стато-кинетического, психо-речевого развития.

Обращали на себя внимание отсутствие мимики, значительно расширенная просвечивающаяся через кожу поверхностная крупного калибра венозная сеть на голове, грудной клетке; ярко красные поверхности ладоней и стоп. Голова деформирована как в черепной, так и в лицевой части: куполообразно приподнятый череп. У ребенка гиперостозы в корне носа и нижней челюсти. Носовое дыхание затруднено, отсутствует возможность жевания и правильной речи.



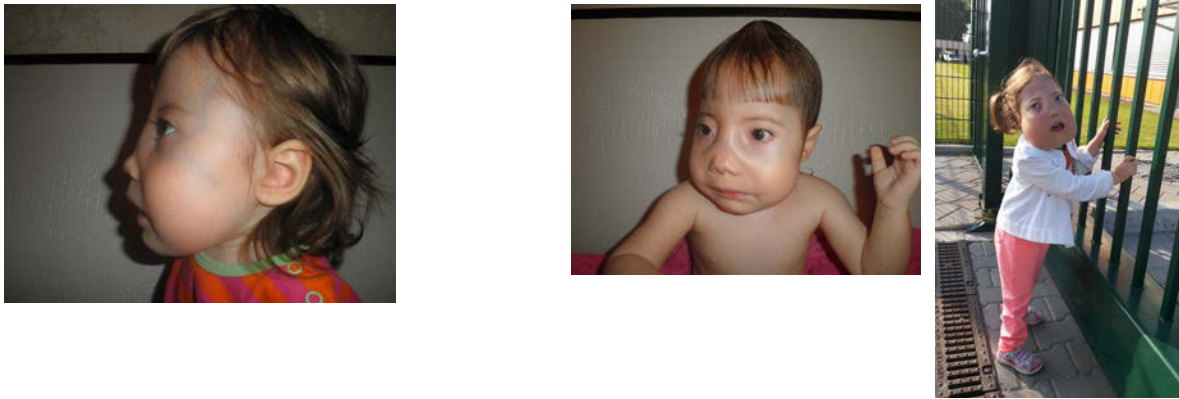


Рис. 1 – Фенотип пациентки в разном возрасте

Резко снижено зрение, отсутствует его фиксация, рот всегда приоткрыт.



Лицо: морфологическая длина увеличена, выраженная деформация нижней челюсти с гиперостозами, резкое ограничение ее подвижности.

Кожа – широкая сеть расширенных вен в области лба, шеи, грудной клетки, просвечивающихся через тонкую, эластичную кожу. Определяются локальные участки сухой кожи, яркие гиперемизированные ладони и подошвы, соответствующие микроангиопатии.

Туловище характеризуется астеничностью, снижением роста.

При аускультации легких – везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, чистые. Живот мягкий, безболезненный. Двигательная активность у ребенка сохранена, но ходит только за ручку. Развитие ребенка, несмотря на сложность оценки, представляется соответствующим возрасту.

В неврологическом статусе: пациентка труднодоступна контакту, тревожна, отмечают спонтанные движения, сидит самостоятельно, может ходить при поддержке, произносит отдельные слова, плохо фиксирует взгляд,

сходящееся косоглазие. Мышечный тонус снижен, сухожильные рефлексы вызываются.

УЗИ органов брюшной полости, почек: в 2г. 7 мес. печень не увеличена, контуры ровные, четкие, эхогенность паренхимы незначительно равномерно повышена, умеренное уплотнение стенок внутрипечечных желчных ходов и сосудов системы портальной вены. Желчный пузырь не увеличен, перегиб в области шейки. Поджелудочная железа визуализируется полностью, увеличена, структура однородна, эхогенность паренхимы незначительно повышена. Почки расположены типично, эхогенность паренхимы обычная, чашечно-лоханочная система незначительно уплотнена.

Заключение логопеда: ребенок практически недоступен контакту, инструкции не выполняет, не видит, реагирует на голос, капризничает, произносит 2 слова – «папа», «мама». Ребенок отстает в психическом развитии. Диагноз: Задержка развития речи.

ЭЭГ - доминирование тета - активности и низкочастотного альфа-ритма, явления дизаритмии и дезорганизации, специфическая эпилептическая активность.

ЭКГ – синусовая тахикардия. ЧСС (152-182 уд/мин). Отклонение электрической оси сердца вправо: (980). Умеренные обменные изменения в миокарде.

Рентген черепа в двух проекциях: выраженные костные деформации лицевого и мозгового черепа; с выраженными полосатыми гиперостозами нижней челюсти с двух сторон.

УЗИ сердца: правые отделы сердца не увеличены. В полости левого желудочка определяется дополнительная хорда. При доплер-ЭХО кардиографии показатели кровотока в пределах нормы.

УЗИ тазобедренных суставов: костная крыша – несколько недостаточна, хрящевая крыша – прямоугольная; костный эркер – закругленный; головки бедер централизованы в вертлужных впадинах; ядро окостенения – намечается. Диагноз: задержка формирования тазобедренных суставов.

Офтальмологический статус: расходящееся косоглазие правого глаза. Веки птозированы. Конъюктива несколько раздражена. Роговица гладкая, глянцевая. Радужная оболочка соответствует возрасту. Диск зрительного нерва бледный. Полученные данные позволили считать, что у ребенка имеет место атрофия зрительного нерва, резко снижена острота зрения, подозрение на дисплазию и механическое сужение зрительного канала. Не получены доказательства нарушения проводимости зрительных путей. Нейрофизиологическая функция зрительного анализатора нестабильная с выраженной редукцией и признаками повреждения структур проводникового уровня, в динамике – без изменений.

Таблица 2

Динамика ЯМРТ, КТ головного мозга

№ п/п	Возраст	Описание ЯМРТ, КТ головного мозга
1	4 мес.	Субдуральные гидромы лобно-височных долей с обеих сторон
2	1 год 2 мес.	МРТ-признаки поражения белого вещества мозга, вероятно гипоксически-ишемического генеза в пренатальном периоде. Данные за внутреннюю гидроцефалию, мальформацию Арнольда-Киари I
3	1 год 10 мес.	КТ-признаки гидроцефалии, краниостеноза, гиперостоза костей черепа, нарастающей внутричерепной гидроцефалии, остаточные явления гипоксически-ишемического поражения мозга.
4	1 год 11 мес.	Краниостеноз, состояние после шунтирования
5	2 года 3 мес.	При КТ: почти полное отсутствие придаточных пазух носа и сосцевидного отростка. В правом боковом желудочке и в правой затылочной кости определяется катетер. Внутренняя гидроцефалия. Низкое расположение миндалин, мозжечка, признаки свежего кровоизлияния не выявлены. Фиброзная дисплазия. Краниосиностоз.
6	2 года 5 мес.	Краниостеноз. Вариант Арнольда-Киари I.
7	3 года 1 мес.	КТ-признаки краниостеноза, гиперостоза костей черепа, внутричерепной гипертензии

В результате обследования в ХСМГЦ получены следующие данные (табл. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

Таблица 3

Биохимический профиль

№ п/п	Метаболиты	Результат	Референтные значения
1.	Щелочная фосфатаза	4833↑ Ед/л	До 720
2.	Общий холестерин	7,31↑ ммоль/л	2,95-5,25
3.	АСТ	55,91↑ Ед/л	0-48
4.	Триглицериды	1,45 ↑ ммоль/л	0,4-1,24
5.	Креатинин	22,53↓мкм/л	27-62
6.	ЛДГ	714,6 ↑Ед/л	До 395
7.	Общий белок	83,53↑ г/л	60-78

Как видно из представленных данных биохимического профиля (табл.3) метаболические нарушения очевидны и, по-видимому, ассоциированы с недостаточностью ключевого фермента фолатного цикла метилентетрагидрофолат редуктазы и метионин синтазы.

Таблица 4

Результаты дополнительных методов исследования

№ п/п	Показатель	Результат	Референтные значения
1.	Гомоцистеин	7,51↑ ммоль/л	до 5
2.	Фолиевая кислота	51,28 ммоль/л	52,55-119,59
3.	Витамин В12	0,225 нмоль/л	0,20-0,40
4.	Витамин В1	41,38 нмоль/л	40,0-80,0
5.	Витамин В2	90,66↓ нмоль/л	100,0-150,0
6.	Витамин В3	3,92↓ ммоль/л	4,70-8,34
7.	Витамин В6	20 нмоль/л	14,6-72,8

Показатели уровня гомоцистеина (табл. 4) свидетельствуют в пользу легкой гомоцистинурии, а снижение уровней витамина В2 и В3, скорее всего, не являются клинически значимыми.

Таблица 5

ДНК-анализ генетической предрасположенности

№ п/п	Наименование гена	Аббревиатура	Генотип
1	Метилентетрагидрофолат-редуктаза	MTHFR C677T	TT
2	Метионин-синтезаредуктаза	MTRR A66G	AG
3	Метионин-синтеза	MTR A2756G	GG
4	Протромбин (коагуляционный фактор II)	F II- G20210A	GG
5	Фактор Ляйдена (фактор V)	F V – G1691A	GG
6	Ген VII – фактора свертывания крови ингибитора активатора плазминогена	PAI - 675(5G/4G)	5G/4G
7	Ангиотензиноген	AGT I – C521T AGT II – T704C	CC CC

ДНК анализ генетической предрасположенности (табл. 5) свидетельствует в пользу недостаточности ключевого фермента фолатного цикла MTHFR, что соответствует мягкой гомоцистинурии.

Таблица 6

Исследование органических кислот мочи

№ п/п	Показатель	Результат	Референтные значения
1	Метаболиты цикла Кребса и состояния активности ферментов дыхательной цепи		
1.1.	Citric	23.48 ↓	25.7 - 678.3 ммоль/моль KREA
2	Метаболиты обмена серы: индикаторы активности витаминов B12 и фолиевой кислоты; недостаточности молибдена; индикаторы цистеина, метионина, нарушения процессов метилирования		
2.1	3-Hydroxybutyric (B12)	0.49 ↑	n.d. ммоль/моль KREA
2.2	5-Oxoproline (Cys)	26.91	30.02 - 74.57 Umol/mmol KREA
3.	Кетоновые тела, метаболиты окисления жирных кислот		
3.1	2-Hydroxybutyric	1.72↑	0 - 1.67 ммоль/моль KREA
4	Метаболиты грибков и дрожжей		
4.1	Проба на индикан	н.сл. ↑	отрицательная
5	Метаболиты бактерий		
5.1	3-Hydroxyphenylacetic (Phe, Tyr)	348.68 ↑	5.72 - 120.58 Umol/mmol KREA
5.2	3-hydroxyhippuric (Phe, Tyr)	165.18 ↑	0-49.8 Umol/mmol KREA
5.3	4-hydroxybenzoic (Phe, Tyr)	297.35 ↑	28.56 - 233.38 Umol/mmol KREA
5.4	Hippuric (Phe, Tyr)	3279.84 ↑	50.26 - 3067.48 Umol/mmol KREA
5.5	5-Hydroxyindoleacetic (Trp)	17.48 ↓	43.4 - 463.14 Umol/mmol KREA
5.6	5- Oxoproline	26.91 ↓	30.02 - 74.57 ммоль/моль KREA
6	Метаболиты костной и соединительной ткани, нарушении обмена АК пролина (Pro), глицина (Gly)		
6.1	5-Oxoproline	26.91 ↓	30.02 - 74.57 ммоль/моль KREA
6.2	Hippuric (Gly)	3279.84 ↑	50.26 - 3067.48

			Umol/mmol KREA
7.	Метаболиты нейротрансмиттеров		
7.1	5-Hydroxyindoleacetic (Серотонин)	17.48 ↓	43.4 - 463.14 Umol/mmol KREA
8.	Метаболиты АК фенилаланина (Phe), тирозина (Tyr)		
8.1	4-hydroxybenzoic (Phe, Tyr)	297.35 ↑	28.56 - 233.38 Umol/mmol KREA
8.2	3-hydroxyhippuric (Phe, Tyr)	165.18 ↑	0 - 49.8 Umol/mmol KREA
8.3	Hippuric (Phe, Tyr)	3279.84 ↑	50.26 - 3067.48 Umol/mmol KREA
9	Метаболиты АК триптофана (Trp), лизина (Lys), гистидина (His), аргинина (Arg)		
9.1	5-Hydroxyindoleacetic (Trp)	17.48 ↓	43.4 - 463.14 Umol/mmol KREA
10	Кетоз; метаболиты АК с разветвленной цепью: лейцина (Leu), изолейцина (Ile), валина (Val)		
10.1	Erythronilic (Ile)	142.21 ↑	0 - 76.19 Umol/mmol KREA
10.2	2-Ethylhydracrylic (Ile)	31.77 ↑	0 - 12.76 Umol/mmol KREA
10.3	3-Hydroxyisobutyric (Val, тимин)	18.45 ↑	1.26 - 13.73 Umol/mmol KREA
11.	Метаболиты АК глутамина (Gln), глутаминовой кислоты (Glu), аспарагиновой кислоты (Asp), истощения глутатиона		
11.1	5-Oxoproline (↓glutathione)	26.91 ↓	30.02 - 74.57 ммоль/моль KREA
11.2	Citric (↓glutathione)	23.48 ↓	25.7 - 678.3 ммоль/моль KREA
12.	Индикаторы активности витаминов В1 (тиамина), В3 (никотинамида, РР), магния (Mg), хрома (Cr), ванадия (V)		
12.1	2-Hydroxybutyric (B1, B3)	1.72 ↑	0 - 1.67 ммоль/моль KREA
12.2	5-Oxoproline	26.91↓	30.02 - 74.57 ммоль/моль KREA
13.	Индикаторы активности коэнзима Q10		
13.1	2-Hydroxybutyric	1.72↑	0 - 1.67 ммоль/моль KREA
14.	Метаболиты, которые могут быть повышены при отравлении		
14.1	5-Oxoproline	26.91↓	30.02 - 74.57 ммоль/моль KREA

14.2	Citric (↓glutathione)	23.48 ↓	25.7 - 678.3 ммоль/моль KREA
14.3	Phenoxyacetic (отравление пестицидами; прием пенициллина V)	114.9 ↑	0 - 1.85 ммоль/моль KREA
15	Метаболиты приема полифенолов и флавоноидов с пищей		
15.1	Hippuric	3279.84 ↑	50.26 - 3067.48 Umol/mmol KREA

При исследовании органических кислот мочи (табл. 6) выявлены изменения метаболитов: истощения глутатиона, нельзя исключить недостаточность серотонина или триптофана, нарушения микрофлоры ЖКТ.

Таблица 7

Аминокислотный анализ сыворотки крови

Аминокислоты	Кол-во, мг	Норма, мг крови	% по мг	Норма, мг/%
Лизин	3,276 ↑	1,825-3,106	10,55 ↑	9,04
Гистидин	1,051	0,517-1,562	3,39	5,15
Аргинин	1,800 ↑	0,256-1,740	5,80	5,97
Орнитин	2,805 ↑	0,345-1,008	9,04	3,42
Аспарагиновая к-та	1,313 ↑	0,044-0,334	4,23	0,77
Треонин	1,641 ↑	0,890-1,483	5,29	5,74
Серин	2,371 ↑	0,879-1,871	7,64	5,70
Глутаминовая к-та	1,021	0,344-1,415	3,29	2,32
Пролин	1,438	1,027-3,044	4,63	8,73
Глицин	2,703 ↑	1,106-2,120	8,71	7,11
Аланин	3,776	2,163-3,922	12,17	12,32
Цистин	0,333	0,324-1,200	1,07	3,86
Валин	2,194	2,065-2,950	7,07	10,50
Метионин	0,344	0,167-0,400	1,11	1,32
Изолейцин	0,595	0,484-0,936	1,92	2,99
Лейцин	1,474	1,275-2,009	4,75	6,30
Тирозин	1,437	0,835-1,733	4,63	5,08
Фенилаланин	1,464 ↑	0,750-1,442	4,72	3,67
Сумма	31,034			
Глутамин	11,993 ↑	5,500-10,610		
Аммиак	1,576 ↑	0,382-1,147		

Аминокислотный анализ сыворотки крови (табл. 7) характеризуется нерезко выраженными изменениями, не свидетельствующими о наличии самостоятельной нозологической единицы нарушения обмена аминокислот. Показатели уровня метионина соответствуют референтным значениям нормы и это не противоречит высказанному предположению о мягкой гомоцистинурии.

Таблица 8

Клинический анализ крови

№ п/п	Показатель	Результат	Референтные значения
1	Лейкоциты	10,7 ↑	4,5-10,0 10 ⁹ клеток/л
2	Эритроциты	4,87 ↑	3,5-4,5 x10 ¹² клеток/л
3	Гемоглобин	132 г/л	110-145 г/л
4	Среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН)	27,3 пг ↓	28-32 пг
5	Тромбоциты	485 ↑	160-390 клеток/л 10 ⁹
6	Ширина распределения тромбоцитов по объемам	9,6% ↓	10,0-20,0 %
7	Лимфоциты	45,6 %	26-60%
8	Эозинофилы	5,3%	0,5-7,0%

В клиническом анализе крови (табл. 8) повышено количество тромбоцитов, что может быть ассоциировано с наличием аллелей риска наследственной тромбофилии (MTR 2756 GG, MTRR 66AG, PAI -675 (5G/4G), AGT II 235 TT).

Таблица 9

Динамика содержания гормонов в крови

№ п/п	Возраст	Тесты	Результат	Референтные значения
1	8 мес.	Т4 свободный	11,9 пмоль/л	11,5-23,0
		ТТГ	1,48 млод/л	0,17-4,05
2	11 мес.	Т4 свободный	16,8 пмоль/л	11,5-23,0
		ТТГ	0,39 млод/л	0,17-4,05
3	1 год 1 мес.	Т4 свободный	11,3 пмоль/л	11,5-23,0
		ТТГ	0,64 млод/л	0,17-4,05
4	1 год 3 мес.	Т4 свободный	1,498 пмоль/л	11,5-23,0
		ТТГ	1,01 млод/л	0,17-4,05
5	1 год 6 мес.	Т4 свободный	10,8 пмоль/л	11,5-23,0
		ТТГ	0,79 млод/л	0,17-4,05
6	1 год 10 мес.	Т4 свободный	13,7 пмоль/л	11,5-23,0
		ТТГ	0,48 млод/л	0,17-4,05
7	2 года 2 мес.	Т4 свободный	11,0 пмоль/л	11,5-23,0

		ТТГ	0,4 млод/л	0,17-4,05
8	3 года 5 мес.	Т4 свободный	11,2 пмоль/л	11,5-23,0
		ТТГ	0,68 млод/л	0,17-4,05

Учитывая, что в институте Chiari de Barcelona dr. Mignel B. Royo Salvador успешно оперирует больных с синдромом Арнольда – Киари, в чем мы убедились, посетив ранее его клинику, мы обратились к нему за помощью и профессор выразил готовность к незамедлительной помощи - операции после предварительной МРТ спинного мозга (торакальной и люмбосакральной области).

Однако при первой же попытке МРТ спинного мозга была затруднена интубация, которую не удалось провести вследствие сложного порока гортани. На этом этапе операцию пришлось отложить и продолжать комплексную симптоматическую реабилитацию в соответствии с установленным диагнозом: Краниометафизарная дисплазия. Гомоцистинурия. Генетический гомозиготный компаунд MTHFR 677TT/MTR 2756GG. Аллели риска наследственной тромбофилии (MTR 2756 GG, MTRR 66AG, PAI-675 (5G/4G), AGT II 235 TT). Вторичная митохондропатия. Гипотиреоз. Хронический пиелонефрит. Рецидивирующий бронхит. Симптоматическая (патогенетическая) терапия в значительной степени дала положительный эффект в развитии ребенка – девочка заговорила, стала активно двигаться, проявлять интерес к окружающему миру и его познанию.

Анализ данного наблюдения в реальном масштабе времени позволил нам предположить, что у ребенка на фоне генетической мутации проявились клинически значимые признаки другой мутации, оказавшей, по-видимому, аддитивный эффект. Вовлеченность ключевого фермента фолатно-метионинового цикла, участвующего в биосинтезе нуклеотидов и в обеспечении главного модификатора генома – метилирования, дало нам основание предположить, что в представленном наблюдении заболевание можно отнести к категории не только генетических, но и эпигенетических.

Заключение: Ежедневные консультации больных с наследственной патологией ставят нас перед вызовом, когда мы пытаемся обнаружить с помощью молекулярно-генетических методов мутационную основу заболевания. Практически всегда мы наталкиваемся на наличие тех или иных триггеров, сильных факторов внешней среды, влияющих на фенотипические характеристики того или иного наследственного заболевания. Поскольку установлено, что такие моногенные расстройства как синдромы Ангельмана, Видеманна-Беквита, Рассела-Сильвера могут быть вызваны либо геномными мутациями, либо мутациями, которые влияют на эпигеном и могут быть как возникшими de novo или унаследованными, все чаще нам приходится выяснять, не лежат ли такие молекулярные вариации в основе и других наследственных нарушений. Для ответов на эти вопросы мы встали на

длинный путь исследования взаимодействия генетики и эпигенетики и находимся лишь в его начале. Накопление наблюдений и детальное изучение их клинических, биохимических, эпигенетических и молекулярных характеристик позволит двигаться быстрее навстречу пониманию. Приведенное наблюдение нам представляется убедительным доказательством вовлеченности генетических и эпигенетических мутаций в клинические проявления сложных фенотипов.

Мы приносим искреннюю признательность родителям нашей пациентки, которые мужественно и настойчиво делают все для своей дочери, чтобы улучшить ее жизненный комфорт. Они передали всю информацию о ней с искренним стремлением обогатить знания врачей.

Список соавторов:

1. Гречанина Ю.Б.
2. Волобуева И.А.
3. Вернигор О.Ю.

Список литературы:

1. Ванюшин Б.Ф. Эпигенетика сегодня и завтра. Вавиловский журнал генетики и селекции, 2013. - Том 17, № 4/2 С.805-832.
2. D. Parachristodoulou et al. Biochemistry and Molecular biology 5th edition, Oxford University press, 2014.- 591 P.
3. Эллис С.Д.. Эпигенетика. М.: Техносфера, 2010. - 496 с.
4. Kenneth Lyons Jones. Smith's Recognizable patterns of human malformation. 6th edition, Philadelphia. - 2006. - 954 P.

Australian Journal of Scientific Research

No.1. (5), January-June, 2014

VOLUME III

Australian Journal of Scientific Research



No.1. (5), January-June, 2014

“Adelaide University Press”

2014