

БІОХІМІЧНИЙ МЕТОД АНТРОПОГЕНЕТИКИ ЯК ОСНОВА ДІАГНОСТИКИ І ПРОФІЛАКТИКИ СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова,
Україна

shevchukti77@gmail.com

Розглянуто основні принципи профілактики спадкової патології. Відмічено актуальність неонатальної профілактики з використанням масових і селективних скринінгових програм. Біохімічний метод лежить в основі профілактичного скринінгу населення на виявлення спадкової патології. В Україні розроблені програми скринінгу для таких чотирьох захворювань: фенілкетонурія, вроджений гіпотиреоз, адреногенітальний синдром і муковісцидоз. Підкреслено, що рання діагностика спадкових хвороб за допомогою визначення певних біохімічних маркерів та своєчасне лікування дозволяє знизити рівень дитячої смертності, зупинити розвиток важких форм захворювання, зменшити формування ранньої інвалідності та покращити якість життя пацієнтів. Розглянуто основні вирішувальні можливості, показання до застосування біохімічного методу та матеріали для дослідження. Біохімічний метод дає можливість визначити фенотип організму на рівні первинного продукту гена, формування його активної форми, на етапі метаболічних перетворень і формування проміжних або кінцевих продуктів обміну. Крім того біохімічний метод дозволяє визначити дефіцит або надлишок певної речовини, її аномальні метаболіти, відхилення в активності ферментів. Особлива актуальність цього методу відмічається у випадках, коли генотип змінений, а клінічні симптоми хвороби відсутні, і, навпаки, при нормальному генотипі відмічається порушення біохімічних показників організму. Діагностичне значення мають наступні методики: флуорометрія, хроматомас-спектрометрія, спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія, іонообмінна рідинна хроматографія, тандемна мас-спектрометрія. Пріоритетним завданням сучасних скринінгових програм є розширення переліку спадкових захворювань, для яких доцільно застосовувати неонатальний скринінг та удосконалення біохімічних скринуючих методик в напрямку підвищення їх точності, доступності та зниження фінансових затрат.

Ключові слова: спадкові хвороби, неонатальний скринінг, біохімічний метод.

Вступ. Основою всієї спадкової патології є нові мутації або ті, що успадковуються від попередніх поколінь. Мутаційний процес варто розглядати в еволюційно-генетичному, медико-психологічному та соціальному аспектах. Пацієнти зі спадковими захворюваннями в більшій мірі потребують медичної допомоги, оскільки мають знижені можливості організму для підтримання біохімічного, імунологічного і гормонального гомеостазу. Медико-соціальними наслідками спадкової патології є рання смертність, хронічний перебіг, високий рівень інвалідизації, економічні затрати на утримання таких хворих, зниження якості і тривалості життя [28]. Важкість і прогресивний перебіг генетичних хвороб створюють певну психологічну напругу в родині, оскільки вимагають не лише матеріальних затрат, а й фізичних і моральних сил [2, 40]. Тому профілактика спадкової патології повинна займати одне із провідних місць в практичній діяльності лікаря і в системі охорони здоров'я на рівні держави.

Профілактику спадкової патології можна здійснювати на всіх етапах онтогенезу, починаючи з моменту зачаття і закінчуючи загально-популяційним обстеженням. Преконцепційна профілактична програма забезпечує зниження ризику народження хворої дитини і дає можливість прийняти рішення стосовно дітонародження. Вона включає планування дітонародження, покращення умов існування людини, контроль вмісту мутагенів і тератогенів в оточуючому середовищі [16, 26, 42]. Пренатальна профілактика базується на виявленні вагітних з ризиком народження хворих дітей і дозволяє встановити діагноз вродженої чи спадкової патології внутрішньоутробно, розробити пренатальне або неонатальне лікування, а також, при згоді батьків і суворих показаннях, перервати вагітність [3, 6, 34]. Важливе значення мають профілактичні програми, які застосовуються у новонароджених і мають на меті виділення групи ризику для подальшого обстеження і лікування. Це так званий масовий неонатальний скринінг, якому підлягають всі новонароджені [13, 36].

В основі більшості профілактичних програм лежить біохімічний метод антропогенетики, який передбачає визначення біохімічного фенотипу організму. Для розуміння можливостей біохімічного методу варто згадати основні рівні експресії генів, які починаються синтезом всіх видів РНК і закінчуються формуванням фенотипу організму. Біохімічний метод дає можливість оцінити фенотип на рівні синтезу первинного продукту гена, посттрансляційної модифікації білка і формування його активної форми, на рівні метаболічних перетворень поліпептиду і виявлення проміжних або кінцевих продуктів обміну в біологічних рідинах організму.

Враховуючи етіологію спадкових захворювань стає зрозумілим і логічним застосування для їх діагностики цитогенетичних і молекулярно-генетичних методів, які точно дозволяють встановити тип мутації. Але подальше вивчення причин і особливостей прояву патологічного фенотипу при спадкових захворюваннях вказало на необхідність поєднаного застосування кількох методів, оскільки молекулярно-генетичні методи вивчають генотип, а біохімічні – фенотип. Біохімічний метод є основним і у вторинній профілактиці спадкової патології і має за мету попередження клінічних проявів хвороби, тобто патологічного фенотипу, у осіб зі зміненим генотипом [35].

Крім того, є випадки, коли при зміненому генотипі фенотип не порушений і клінічних проявів хвороби немає, і, навпаки, відсутність мутацій не завжди є повною гарантією нормального біохімічного фенотипу. Як відомо, реалізація дії гена – це складний багатоетапний процес, який вимагає чіткої регуляції, оскільки забезпечує синтез специфічних білків в необхідній кількості в клітинах різних тканин. Визначення рівня порушення експресії гена є важливим завданням діагностичної медицини. Тут на допомогу приходять застосування саме біохімічного методу, який включає багато різних методик і може бути спрямований на визначення певних речовин залежно від патогенезу хвороби. Так, можна виявити надмірну кількість певної речовини, яка накопичується в організмі в результаті порушення її метаболізму; аномальні метаболіти в біологічних рідинах; дефіцит або повну відсутність нормального метаболіту; порушення активності ферменту, який відповідає за певну реакцію [17].

Поява симптомів спадкового захворювання залежить від того, який рівень реалізації спадкової інформації порушений і, відповідно, яка ступінь активності певних ферментів. Маніфестація хвороб порушення обміну речовин може бути відразу після народження або впродовж першого року життя часто неспецифічними або невираженими симптомами. Актуальність застосування біохімічного ме-

тоду пояснюється його можливостями діагностувати спадкові захворювання обміну речовин ще до появи перших клінічних симптомів патології, а у випадках неспецифічної симптоматики дозволяє точно поставити діагноз [14].

Різноманітність методів антропогенетики та їх вирішувальні можливості зумовлюють певну системність у їх використанні, адже якщо застосовувати максимально можливу кількість методів діагностики, то кожне обстеження буде тривалим, не завжди доцільним і економічно затратним. У людини неможливо виключити всі спадкові захворювання, тому початкова схема обстеження пацієнта базується на клінічних симптомах хвороби, генеалогічних даних, результатах загально-клінічних та біохімічних обстежень, які дозволяють поетапно виключити певні групи спадкової патології, так звані просіюючі методи.

На відміну від інших методів антропогенетики біохімічний метод є багатоступеневим і лежить в основі біохімічного скринінгу населення для виявлення певної категорії спадкових хвороб. Доведено, що рання діагностика спадкових хвороб за допомогою визначення певних біохімічних маркерів та своєчасне лікування дозволяє знизити рівень дитячої смертності, зупинити розвиток важких форм захворювання, зменшити формування ранньої інвалідності та покращити якість життя пацієнтів [18].

Використання просіюючих біохімічних методик складається з двох етапів: перший етап – первинний скринінг, основна мета якого полягає у виявленні і відборі групи ризику для подальшого другого етапу, який передбачає уточнення діагнозу. Первинне обстеження може бути масовим і селективним. Масове просіювання новонароджених на спадкові захворювання проводиться, якщо вони без своєчасного профілактичного лікування значно знижують життєздатність, призводять до інвалідизації або мають високу і ранню летальність; якщо ці захворювання точно діагностуються біохімічним методом на доклінічному етапі; ефективно лікуються, мають частоту 1:10000 і більше; клінічні прояви захворювання повинні бути добре вивчені; якщо рання діагностика і подальше лікування забезпечує формування нормального фенотипу, так зване нормокопіювання.

Критеріями вибору діагностичних методів, які використовуються для скринінгу є економічність, швидкість, діагностична значущість, надійність, доступність біоматеріалу, а також зручність його отримання в малих кількостях і можливість транспортування. Біохімічний метод відповідає таким критеріям.

Матеріалом для біохімічного методу є сеча, піт, плазма і сироватка крові, форменні елементи крові, культура клітин (фібробласти, лімфоцити),

спинномозкова рідина, амніотична рідина, біоптати м'язів, шкіри та тканини інших органів. Найчастіше матеріалом для дослідження є кров з п'ятки, забір якої проводять на 3 – 5 день життя новонародженого на спеціальний фільтрувальний папір. Набрані зразки відправляють в спеціальні лабораторії, які займаються скринінговими дослідженнями.

Селективний біохімічний скринінг проводиться серед певної групи населення з підозрою на спадковий дефект або серед яких можна очікувати зростання хворих зі спадковою патологією. Основними показами до селективного скринінгу є: порушення нервової системи, тону м'язів, жовтяниця, блювання, специфічний запах поту і сечі, порушення кислотно-лужної рівноваги, затримка психомоторного розвитку, розумова відсталість, диспептичні розлади, непереносимість деяких продуктів та ліків, порушення фізичного розвитку (затримка росту, деформація кінцівок) та інші симптоми спадкових хвороб (катаракта, глухота, специфічний запах сечі тощо). З боку інших органів та систем показаннями до неонатального скринінгу є ураження печінки (гепатоспленомегалія, холестаза, печінкова недостатність, асцит), серця (кардіоміопатія, аритмія), нирок (збільшення нирок, ниркова недостатність), зміна форми і розмірів голови [25]. Так, наприклад, у людей із вродженою катарактою доцільним є проведення скринінгу на галактоземію; серед хворих з частими обструктивними захворюваннями легень – на муковісцидоз. У більш старших дітей для обов'язкового призначення біохімічного методу є такі стани: затримка фізичного, розумового і нервово-психічного розвитку, втрата набутих навичок, поява симптомів, характерних для будь-яких спадкових захворювань. У дорослих біохімічний метод застосовується для підтвердження спадкового дефекту або гетерозиготного носійства.

В селективних програмах можуть використовуватися як прості якісні реакції (наприклад, тест з хлоридом заліза для виявлення фенілкетонурії), так і більш складні і точні методи. Електрофорез гемоглобінів діагностує групу захворювань гемоглобінопатій; газова і рідинна хроматографія використовується для діагностики хвороб обміну органічних кислот, аміноацидопатій; спектрофлуорометрія для визначення активності певного фермента тощо [4, 10].

Існують прості якісні експрес-тести, які використовуються для сечового скринінгу і дають можливість виявити широке коло метаболічних дефектів. Як правило такі реакції характерні для цілої групи спадкових захворювань. Наприклад, проба Фелінга (тест з хлоридом заліза) дає темно-зелене забарвлення сечі при деякій аміноацидопатіях [31]. Проба Легала на кетонів тіла забарвлює сечу в червоний колір. При порушенні вуглеводного обміну

(цукровий діабет, вроджена непереносимість лактози, галактоземія, ниркова глюкозурія) проба Бенедикта забарвлює сечу від зеленого до оранжевого кольору.

Уточнення діагнозу вимагає застосування кількісних високотехнологічних методів біохімічної діагностики: газової і рідинної хроматографії, мас-спектрометрії, амінокислотного аміноаналізатора, колориметричного методу тощо. Хроматографічні технології дозволяють ефективно розділяти складні багатоконпонентні суміші в результаті різної взаємодії компонентів суміші з рухомою і нерухою фазами хроматографічної колонки. Мас-спектрометрія має деякі переваги, оскільки дозволяє отримати не лише якісну характеристику досліджуваного матеріалу, а й кількісну (молекулярну масу або концентрацію молекул і їх фрагментів). Перспективним є тандемна мас-спектрометрія, яка не вимагає тривалої підготовки проб для проведення аналізу, проводиться швидко і одночасно дає якісну і кількісну характеристику досліджуваного біоматеріалу [24].

Для селективного біохімічного скринінгу на виявлення лізосомних хвороб накопичення, таких як мукополісахаридози, сфінголіпідози, глікопротеїнози, можна використати метод тонкошарової хроматографії, який дозволить визначити наявність специфічних олігосахаридів в сечі [29, 44].

Велику групу спадкових хвороб складають аміноацидопатії, в основі яких лежать генетично детерміновані дефекти метаболізму амінокислот. Сюди відносять фенілкетонурію, алькаптонурию, тирозинемію, гомоцистинемію, гістидинемію та ін. Обмін амінокислот може порушуватися внаслідок дефіциту кількох ферментів, які приймають участь на різних етапах метаболізму, тому виділяють кілька типів захворювання, які є окремими нозологічними формами. В патогенезі аміноацидопатій основну роль відіграють біохімічні порушення в наслідок дефіциту певного ферменту і накопичення в біологічних рідинах і тканинах тої чи іншої амінокислоти або її продуктів метаболізму. Тому використання біохімічного методу антропогенетики є досить ефективним як для первинного неонатального скринінгу хвороб порушення обміну амінокислот, так і для диференціальної діагностики аміноацидопатій [7, 39]. Одним із біохімічних методів визначення амінокислот та їх похідних в біологічних рідинах є рідинна тандемна хроматомас-спектрометрія з іонізацією в електрофорезі, який дозволяє провести скринінг великої кількості новонароджених і селективне обстеження дітей з підозрою на спадкові захворювання обміну амінокислот [33].

Фенілкетонурія вперше була описана в 1934 році лікарем Asbjorn Folling. Це перше захворювання обміну речовин, яке вдалося ідентифікувати

скринінговим методом, що почали широко впроваджувати в США в другій половині 60-х років минулого століття. Раннє виявлення фенілкетонурії і вчасний початок дієтотерапії запобігає важкій розумовій відсталості, хоча через деякий час можуть виявлятися незначні інтелектуальні і нервово-психічні розлади [9]. Для скринінгу фенілкетонурії можна використовувати мікробіологічний тест Гатрі, тонкошарову хроматографію або флуорометричний метод. Точнішим є метод мас-спектрометрії, а для диференційної діагностики форм фенілкетонурії необхідне визначення біоптеринів в сечі або проведення проби з тетрагідробіоптерином [45].

Масовий неонатальний скринінг на фенілкетонурію з охопленням 98 – 99 % всіх новонароджених проводиться в Україні з 2006 року. При цьому застосовується флуоресцентний метод визначення фенілаланіну в сухих плямах крові, забраної не раніше 48 годин після народження. У випадках виявлення гіперфенілаланінемії рекомендується проведення кількісного визначення амінокислот методами рідинної хроматографії або тандемної мас-спектрометрії в спеціальних діагностичних центрах. Перспективним є впровадження моніторингу дорослих пацієнтів з дефіцитом фенілаланінгідроксилази шляхом створення єдиного реєстру таких хворих з подальшим забезпеченням їх дієтичним харчуванням та лікарськими засобами з метою попередження прогресування симптомів хвороби і покращення якості життя [30].

Скринінг на вроджений гіпотиреоз ґрунтується на визначенні вмісту в крові тироксину (який у хворих буде знижений) або тиреотропного гормону (який буде підвищений). Раннє виявлення патології і призначення замісної гормональної терапії дозволяє попередити у хворих розумову відсталість, відставання фізичного і нервово-психічного розвитку, метаболічний синдром [46]. При народженні клінічні симптоми вродженого гіпотиреозу є недостатньо специфічними для ранньої діагностики, що доводить актуальність проведення масового скринінгу новонароджених на цю патологію [1, 22]. Крім того важливим моментом є діагностика так званого транзиторного гіпотиреозу, причиною якого можуть бути йододефіцит матері, прийом лікарських препаратів, аутоімунні процеси, недоношеність [8]. Лікування транзиторного вродженого гіпотиреозу триває лише 2 – 3 роки, що дає можливість уникнути позитивної недоцільної гормонотерапії з її побічними ефектами [27]. Застосовують переважно імуноферментний метод діагностики, але для більш точної діагностики – тандемну мас-спектрометрію.

Для скринінгу на адреногенітальний синдром використовують визначення вмісту 17- α -оксипро-

гестерону в крові імуноферментним або методом рідинної хроматографії з наступною тандемною мас-спектрометрією [47]. Неонатальний скринінг дозволяє попередити розвиток сільвтрачаючої форми адреногенітального синдрому, яка проявляється в перші місяці життя наднирковою недостатністю і характеризується високою смертністю [15, 37, 41].

Дослідження, проведені в державах, де впровадж більше як 40 років впроваджений неонатальний скринінг на муковісцидоз, показують зростання тривалості життя хворих, у яких проводилось лікування відразу після народження [43]. Програми по виявленню муковісцидозу поширені в деяких європейських державах, Австралії, більшості держав Північної Америки. Частіше дослідження складається з двоетапного тесту визначення імунореактивного трипсину з наступним молекулярно-генетичним дослідженням [21, 23]. З метою зменшення випадків псевдопозитивних результатів скринінгових тестів на муковісцидоз науковцями Нідерландів запропоновано чотириохступеневе обстеження: визначення реактивного трипсину і білку, асоційованого з панкреатитом з наступним ДНК-аналізом і розширеним секвенуванням по Сенгеру [12].

Впровадження скринінгових програм в кожній країні вимагає великої підготовчої роботи, достатнього фінансування, навчання медичного персоналу, організаційних заходів, забезпечення відповідною апаратурою і реактивами, а також проведення просвітницької роботи з населенням, так як скринінг є добровільним [19, 20, 32].

Неонатальний скринінг проводиться в багатьох країнах світу і охоплює понад 45 спадкових захворювань обміну речовин. До них входять різні форми гемоглобінопатій, аміноацидури, порушення окислення жирних кислот, органічних ацидури, а також фенілкетонурії, вродженого гіпотиреозу, муковісцидозу, адреногенітального синдрому, галактоземії [11, 38].

В Україні розроблені програми скринінгу для таких чотирьох захворювань: фенілкетонурія, вроджений гіпотиреоз, адреногенітальний синдром і муковісцидоз з використанням імунофлуорометричного методу. Враховуючи високу малюкову і дитячу смертність та значну інвалідність в Україні в 2017 році розпочато розробку і подальше впровадження спеціальної програми, метою якої є розширення переліку спадкових захворювань обміну речовин до 29 нозологій, для яких доцільно застосовувати масовий неонатальний скринінг за допомогою новітніх високоефективних методів біохімічної діагностики. Реалізація даної програми дозволить знизити рівень ранньої дитячої інвалідизації, зменшити показники неонатальної, малюкової і дитячої смертності, створити реєстр і облік хворих

на спадковій хвороби з метою медико-генетичного консультування [5].

Заключення. Спадкова патологія у людини є результатом спадкової мінливості, яка в свою чергу є основою розвитку людини як біологічного виду. Враховуючи закономірності передачі і реалізації спадкової інформації вчені мають можливість робити точні прогнози щодо попередження прояву певного захворювання в ряду поколінь. Тому профілактика спадкової патології займає чільне місце в системі охорони здоров'я населення і реалізується у двох основних напрямках: сімейна профілактика базується на прогнозуванні і попередженні нових випадків захворювання в певній родині; по-

пуляційна – заснована на спеціальних скринінгових програмах, яким підлягають всі вагітні жінки та новонароджені.

Основним методом скринуючих досліджень є біохімічний, оскільки він відповідає всім необхідним критеріям: економічність, швидкість, зручність, висока ефективність, доступність, можливість охоплення великої кількості населення.

Перспективним профілактичним напрямком роботи галузі охорони здоров'я є розширення переліку захворювань, для яких доцільно застосовувати неонатальний скринінг за допомогою новітніх високоефективних методів біохімічної діагностики.

Referens

- Ahmad N, Irfan A, Al Saedi SA. Congenital hypothyroidism: Screening, diagnosis, management, and outcome. *J Clin Neonatol.* 2017; 6:64-70. doi: 10.4103/jcn.JCN_5_17
- Andreiko BV. Sotsialni problemy, shcho determinuiut emotsiini stany batkiv dytyny z porushenniam rozvytku. *Teoriia i praktyka suchasnoi psykholohii.* 2016; 2: 103-7. [Ukrainian]
- Aneke JC, Okocha CE. Sick cell disease genetic counseling and testing: A review. *Arch Med Health Sci.* 2016; 4:50-7. doi: 10.4103/2321-4848.183342
- Angastiniotis M, Lobitz S. Thalassemias: An Overview. *International Journal of Neonatal Screening.* 2019; 5(1): 16. doi: 10.3390/ijns5010016
- Antipkin YuH, Znamenska TK, Vorobiova OV, Kuznietsov IE, Dzhenchako OO. Praktychni kroky shchodo udoskonalennia diahnozyky spadkovykh khvorob obminu rechovyn u novonarodzhennykh ta ditei starshoho viku v Ukraini. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna.* 2019; IX; 1 (31): 5-15. [Ukrainian]
- Antoniuk OP, Hnateiko OZ, Prokopchuk NM, Helner NV. Suchasnyi stan pryrodzhennykh vad rozvytku liudyny. *Visnyk problem biolohii i medytsyny.* 2016; 2; 3 (130): 12-9. [Ukrainian]
- Borrajó GJC. Newborn Screening for Phenylketonuria: Latin American Consensus Guidelines. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening.* 2016; 4: 1-5. doi: 10.1177/2326409816682764
- Bekhit OEM, Yousef RM. Permanent and Transient Congenital Hypothyroidism in Fayoum, Egypt: A Descriptive Retrospective Study. *PLoS ONE.* 2013; 8(6): e68048. doi: 10.1371/journal.pone.0068048
- Brown CS, Lichter-Konecki U. Phenylketonuria (PKU): A problem solved? *Mol Genet Metab Rep.* 2016 Mar; 6: 8–12. doi: 10.1016/j.ymgmr.2015.12.004
- Daniel YA, Henthorn J. Newborn screening for sickle cell and other haemoglobin disorders using tandem mass spectrometry: A pilot study of methodology in laboratories in England. *J Med Screen.* 2016 Dec; 23(4): 175-8. PMID: 26965059. doi: 10.1177/0969141316631008
- Daniel Y, Elion J, Allaf B, Badens C, Bouva MJ, Brincat I, et al. Newborn Screening for Sickle Cell Disease in Europe. *International Journal of Neonatal Screening.* 2019; 5(1): 15. doi: 10.3390/ijns5010015
- Dankert-Roelse JE, Bouva MJ, Jakobs BS, Janssens HM, Winter-de Groot KM, et al. Newborn blood spot screening for cystic fibrosis with a four-step screening strategy in the Netherlands. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2019; 18(1): 54–63. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.07.008
- Deryabina SS. Neonatalnyi skringing: eticheskie voprosy rasshireniya spektra skriniruemykh zabolevaniy. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2015; 14 (6): 714-21. [Russian]
- Ficioglu C. New tools and approaches to newborn screening: ready to open Pandora's box? *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2017; 3: a001842. doi: 10.1101/mcs.a001842
- Horovtsova MV, Semenovych OB. Pizni formy adrenohenitalnogo syndromu. Suchasnyi ohliad problemy. *Mizhnarodnyi naukovyi zhurnal.* 2016; 9: 22-5. [Ukrainian]
- Hrabar VV, Arbutova SB, Feskov OM, Nikolaienko MI, Tetlichenko AH. Alhorytm prekontseptsii i prenatalnogo monitorynhu v rodynakh z porushenniamy reproduktyvnoi funktsii. *Visnyk problem biolohii i medytsyny.* 2015; 1(117): 121-6. [Ukrainian]
- Hryshko YuM. Spadkovist yak prychna i umova rozvytku khvorob. *Svit medytsyny ta biolohii.* 2016; 2 (56): 172-6. [Ukrainian]
- Harvey L, Levy. A Life in Newborn Screening. *Int J Neonatal Screen.* 2016; 2: 14. doi: 10.3390/ijns2040014
- Kellar-Guenther Y, Sontag MK, Linder E, Singh S, Sheller R, Ojodu J. Analyzing Patterns in NewSTEPs Site Review Recommendations: Practical Applications for Newborn Screening Programs. *Int J Neonatal Screen.* 2019; 5: 13. doi: 10.3390/ijns5010013

20. Kelly N, Makarem DC, Wasserstein MP. Screening of Newborns for Disorders with High Benefit-Risk Ratios Should Be Mandatory. *J Law Med Ethics*. 2016 Jun; 44(2): 231–40. doi: 10.1177/1073110516654133
21. Kharrazi M. Evaluation of a New Newborn Screening Model for Cystic Fibrosis. *The Journal of Pediatrics*. 2016; 175: 7–9. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.05.022
22. Lain S, Trumpff C, Grosse SD, Olivieri A, Van Vliet G. Are lower TSH cutoffs in neonatal screening for congenital hypothyroidism warranted? *European Journal of Endocrinology*. 2017; 177(5): 1–12. DOI: 10.1530/EJE-17-0107
23. Mak DYF, Sykes J, Stephenson AL. The benefits of newborn screening for cystic fibrosis: The Canadian experience. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016; 15 (3): 302–308. doi: 10.1016/j.jcf.2016.04.001
24. Martínez-Morillo E, García B, Menéndez FV. Challenges for Worldwide Harmonization of Newborn Screening Programs. *Clinical Chemistry*. 2016; 62(5): 689-98. doi: 10.1373/clinchem.2015.240903
25. Mavropulo TK. Urodzheni porushennia metabolizmu u novonarodzhennykh – neobkhdnist skryninhu. *Semeinaia medytsyna*. 2014; 6: 147-52. [Ukrainian]
26. Mishchenko VP, Rudenko IV, Holubenko MYu, Stamova NO. Efektyvnist prekontsepsiinoi profilaktyky hestatsiinykh uskladnen shliakhom zastosuvannia folativ. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*. 2018; 22(1): 194-7. [Ukrainian]
27. Mitchell ML, Hsu Ho-Wen. Unresolved Issues in the Wake of Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics*. 2016; 173: 228–31. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.03.024
28. Mykytenko DO. Obgruntuvannia shliakhiv udoskonalennia medyko-henetychnoi dopomohy naseleenni na osnovi sotsioloichnykh opytuvan. *Ukraina. Zdorovia natsii*. 2017; 2 (43): 67-74. [Ukrainian]
29. Mytsyk NY, Olkhovych NV, Horovenko NH. Selektivnyi biokhimichnyi skryninh lizosomnykh khvorob nakopychennia metodom tonkosharvoi khromatohrafii olihosakharydiv. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2016; 1(126): 222-7. [Ukrainian]
30. *Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 19.11.2015 № 760 «Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Fenilketonuriia ta inshi hiperfenilalaninemii».*
31. Netiukhailo LH. Metabolizm aminokyslot, spetsyfichni shliakhy peretvoren aminokyslot, spadkovi enzymopatii. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2012; 2; 1(92): 11-3. [Ukrainian]
32. Neumann K, Chadha S, Tavartkiladze G, Bu X; White KR. Newborn and Infant Hearing Screening Facing Globally Growing Numbers of People Suffering from Disabling Hearing Loss. *Int J Neonatal Screen*. 2019; 5: 7. doi: 10.3390/ijns5010007
33. Nikolaeva EA, Mamedov IS, Zolkina IV. Sovremennyye tehnologii diagnostiki nasledstvennykh bolezney obmena aminokyslot. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2011; 4: 20-30. [Russian]
34. Phadke SR, Puri RD, Ranganath P. Prenatal screening for genetic disorders: Suggested guidelines for the Indian Scenario. *Indian J Med Res*. 2017; 146: 689-99. PMID: 29664026. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1788_15
35. Seema R, Lalani. Current Genetic Testing Tools in Neonatal Medicine. *Pediatrics and neonatology*. 2017; 58(2): 111–21. DOI: 10.1016/j.pedneo.2016.07.002
36. Sharma Pandey A, Joshi S, Rajbhandari R, Kansakar P, Dhakal S, Fingerhut R. Newborn Screening for Selected Disorders in Nepal: A Pilot Study. *International Journal of Neonatal Screening*. 2019; 5(2): 18. doi: 10.3390/ijns5020018
37. Speiser PhW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018; 103(11): 4043–88. doi: 10.1210/jc.2018-01865
38. Streetly A, Sisodia R, Dick M, Latinovic R, Hounsell K, Dormandy E. Evaluation of newborn sickle cell screening programme in England: 2010-2016. *Arch Dis Child*. 2018 Jul; 103(7): 648-53. PMID: 29104181. PMCID: PMC6047151. doi: 10.1136/archdischild-2017-313213
39. Sumaily KM, Mujamammi AH. Phenylketonuria: A new look at an old topic, advances in laboratory diagnosis, and therapeutic strategies. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017; 11(5): 63–70. PMID: 29114196. PMCID: PMC5669513
40. Shyshova IO, Ratsul AB. Osoblyvosti roboty iz batkamy doshkilnykiv, yaki maiut problemy rozvytku. *Naukovi zapysky. Seriya: Pedagogichni nauky*. 2011; 101: 381-8. [Ukrainian]
41. Tajima T, Fukushi M. Neonatal mass screening for 21-hydroxylase deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2016 Jan; 25(1): 1–8. PMID: 26865749. doi: 10.1297/cpe.25.1
42. Torianyuk VM, Pokutnia NV. Poshyrennist vrodzhenoi patolohii novonarodzhennykh u Lebedynskomu raioni Sumskoi oblasti. *Pryrodnychi nauky*. 2018; 15: 37-42. [Ukrainian]
43. Tridello G, Castellani C, Meneghelli I. Early diagnosis from newborn screening maximises survival in severe cystic fibrosis. *ERJ Open Res*. 2018 Apr; 4(2): 00109-2017. doi: 10.1183/23120541.00109-2017
44. Trofimova NS, Olkhovych NV, Horovenko NH. Vykorystannia skrynuuichykh biokhimichnykh doslidzhen dia rannoi diahnozyky mukopolisakharydoziv. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2015; 3;2 (123): 245-50. [Ukrainian]
45. Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12: 162. PMID: 29025426. PMCID: PMC5639803. doi: 10.1186/s13023-017-0685-2

46. Yu B, Long W, Yang Y, Wang Y, Jiang L, Cai Z. Newborn Screening and Molecular Profile of Congenital Hypothyroidism in a Chinese Population. *Front. Genet.* 2018; 9: 509. doi: 10.3389/fgene.2018.00509
47. Zelinska NB, Pahadaieva NL, Hloba YeV, Nifontova LV, Orlova TO. Problemy neonatalnoho skryninhu na vrodzheni hiperplaziiu kory nadnyrkovykh zaloz. *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurgiia.* 2013; 2 (43): 71-7. [Ukrainian]

УДК 577.1:575.1:616-07-087

БИОХИМИЧЕСКИЙ МЕТОД АНТРОПОГЕНЕТИКИ КАК ОСНОВА ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Шевчук Т. И.

Резюме. Рассмотрены основные принципы профилактики наследственной патологии. Отмечено актуальность неонатальной профилактики с использованием массовых и селективных скрининговых программ. Биохимический метод лежит в основе профилактического скрининга населения на выявление наследственной патологии. В Украине разработаны программы скрининга для следующих четырех заболеваний: фенилкетонурия, врожденный гипотиреоз, адреногенитальный синдром и муковисцидоз. Подчеркнуто, что ранняя диагностика наследственных болезней посредством определения биохимических маркеров и своевременное лечение позволяет снизить уровень детской смертности, остановить развитие тяжелых форм заболевания, уменьшить формирование ранней инвалидности и улучшить качество жизни пациентов. Рассмотрены основные возможности, показания к применению биохимического метода и материалы для исследования. Биохимический метод дает возможность определить фенотип организма на уровне первичного продукта гена, формирования его активной формы, на этапе метаболических превращений и формирования промежуточных или конечных продуктов обмена. Кроме того биохимический метод позволяет определить дефицит или избыток какого-либо вещества, его аномальные метаболиты, отклонения в активности ферментов. Особая актуальность этого метода отмечается в случаях, когда генотип изменен, а клинические симптомы болезни отсутствуют, и, наоборот, при нормальном генотипе отмечается нарушение биохимических показателей организма. Диагностическое значение имеют следующие методики: флуорометрия, хроматомасс-спектрометрия, спектрофотометрия, тонкослойная хроматография, ионообменная жидкостная хроматография, tandemная масс-спектрометрия. Приоритетной задачей современных скрининговых программ является расширение списка наследственных заболеваний, для которых целесообразно применять неонатальный скрининг и усовершенствование биохимических скрининговых методик в направлении повышения их точности, доступности и снижение финансовых затрат.

Ключевые слова: наследственные болезни, неонатальный скрининг, биохимический метод.

UDC 577.1:575.1:616-07-087

Biochemical Anthropogenetic Method as a Basis for Diagnostics and Prevention of Hereditary Pathology

Shevchuk T. I.

Abstract. Hereditary development and metabolic disorders make up 3.2% and 2.74%, respectively, of the infant morbidity in the first year of life. Compared to the European countries, the infant mortality rate in Ukraine has increased 2.5-3 times. Genetic disorders make up 20-30% of the newborn mortality. The introduction of a comprehensive screening of newborns, based on using the biochemical anthropogenetic method, is one of the critical paths for prevention of hereditary pathology.

The objective of the study is analysis and generalization of data on viability and efficiency of the biochemical method for diagnostics and prevention of the hereditary pathology.

Materials and methods. The method of systemic approach to comprehension of information obtained from the scientific literature and the statistical method of analysis of medical information were used in the work.

Results and discussions. The study covered the main principles of preventing the hereditary pathology. We stressed upon the relevance of neonatal prophylaxis with involvement of comprehensive and selective screening programs. The biochemical method is at the core of prophylactic screening of the population for detection of hereditary pathology. Ukraine has developed the programs for screening of the following four diseases: phenylketonuria, congenital hypothyroidism, adrenogenital syndrome, and cystic fibrosis. It's worthy to note that early diagnostics of hereditary diseases by means of identification of certain biochemical markers and timely treatment make it possible to reduce infant mortality, stop the development of severe forms of the disease, reduce the early disability, and improve the quality of life of patients. We considered the main indications for

application of the biochemical method. The biochemical method makes it possible to determine a human phenotype at the level of primary gene product, the process of forming its active form at the stage of metabolic transformation, and production of intermediate or terminal metabolites. In addition, the biochemical method allows determining the deficiency or excess of a certain substance, its abnormal metabolites, and deviation in the enzymatic activity. The following techniques are of a diagnostic importance: fluorometry, combined gas chromatography mass-spectrometry, spectrophotometry, thin-layer chromatography, ion-exchange liquid chromatography, and tandem mass spectrometry.

Conclusion. Therefore, the main objective of the screening programs is expansion of the list of diseases advisable to apply neonatal screening and improve biochemical screening techniques for higher accuracy, affordability and less financial costs.

Keywords: hereditary diseases, neonatal screening, biochemical method.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 27.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування