



30 РОКІВ
НАЦІОНАЛЬНІЙ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ НАМН
УКРАЇНИ»





м. Львів, вул. Миколи Лисенка 31а,
Тел.: +380 32 276 54 99;
root@ihp.lviv.ua; <https://ihp.lviv.ua/>

Директор: ГНАТЕЙКО ОЛЕГ
ЗІНОВІЙОВИЧ, доктор медичних
наук, професор, лауреат Державної
премії України в галузі науки і техніки

Основні напрямки діяльності Інституту

- проведення фундаментальних досліджень в галузі медичної генетики;
- розробка методів діагностики, лікування та профілактики генетично детермінованих хвороб;
- впровадження результатів наукових досліджень у медичну практику;
- консультативна медико-генетична діяльність;
- вивчення досягнень світової науки в галузі медичної генетики, розробка прогнозів та підготовка пропозицій щодо основних напрямів її розвитку на тривалий період.

СТРУКТУРА ДУ “ІСП НАМНУ”

НАУКОВИЙ СЕКТОР

- Відділення діагностики спадкової патології
- Відділення клінічної генетики
- Відділення перинатології і пренатальної діагностики
- Відділення епідеміології вродженої і спадкової патології

34 наукових співробітників

82% із науковим ступенем:

6 професорів, **8** докторів наук,

20 кандидатів наук

ПОЛІКЛІНІЧНЕ ВІДДІЛЕННЯ

- МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНИЙ ЦЕНТР
- Регіональний лікувально-діагностичний центр медичної реабілітації для малозабезпечених категорій населення

20 лікарів-генетиків:

75% – вища категорія,

15% – перша / друга

3 кандидати наук



- Canada:** University of Toronto, The Hospital for Sick Children Toronto, Toronto
- Germany:** Institute of Human Genetics, Jena, Germany
- Great Britain:** Medicine Imperial College, London; University of Surrey, Guildford; EMQN, <http://www.emqn.org>, London
- Belgium:** European Cystic Fibrosis Patient Registry (ECFSPR),
- Poland:** Rzeszow University of Technology, University of Rzeszow, Rzeszow; Institute of Human Genetics Polish Academy of Sciences in Poznan.
- Czech Republic:** National Cystic Fibrosis Centre / Charles University, Prague.
- Latvia:** Riga Stradins university, Scientific laboratory of molecular genetics

НАЙБІЛЬШ ВАГОМІ ДОСЯГНЕННЯ У НАУКОВІЙ ДІЯЛЬНОСТІ ТА ПРАКТИЧНІЙ МЕДИЧНІЙ ДОПОМОЗІ НАСЕЛЕННЮ

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНИЙ ЦЕНТР

≈ допомога населенню 8 областей Західної України

≈ **50 000** відвідувань на рік

≈ **200** нових випадків діагностики спадкових хвороб щорічно

≈ у **4000** хворих завершено діагностичний процес і розпочато лікування та профілактику ускладнень спадкових хвороб

ВИСОКО СПЕЦІАЛІЗОВАНА ДІАГНОСТИКА І ПРОФІЛАКТИКА

≈ **1200** аналізів каріотипу на рік у хворих із підозрою хромосомної патології та членів подружніх пар з репродуктивними невдачами;

≈ **140** хромосомних досліджень ембріонального матеріалу втраченої вагітності;

≈ **1000** молекулярно-генетичних досліджень для верифікації діагнозу моногенної хвороби, природи репродуктивних невдач та прогнозування ускладненого перебігу поширених захворювань;

≈ **4 тисячі** спеціалізованих біохімічних досліджень;

≈ **160 000** обстежень новонароджених у межах Державної програми масового неонатального скринінгу

**Доклінічна діагностика: > 1,8 млн обстежень
новонароджених за програмою неонатального скринінгу**



Виявлено:

98 – випадків фенілкетонурії,

64 – вродженого гіпотиреозу,

60 – муковісцидозу,

23 – адреногенітального синдрому

245 дітей – забезпечено
профілактику ускладнень
спадкової хвороби, ранньої
інвалідності та смерті

ПРЕНАТАЛЬНЕ УЗД ЕКСПЕРТНОГО РІВНЯ



BPD 4.59cm
 GA 19w6d ± 12d
 Percentile 99.92*
 EDD 09-05-2009
 OFD 5.94cm
 GA 20w2d
 Percentile 99.99*
 EDD 06-05-2009
 HC 16.68cm
 Percentile 99.65*
 CI(BPD/OFD) 77.27%
 HC 17.22cm
 Percentile 99.94*
 AP 11.36cm
 GA 19w5d ± 15d
 Percentile 98.71*
 EDD 10-05-2009
 HC/AC 1.20
 PL 2.88cm
 GA 19w0d ± 13d
 Percentile 98.16
 EDD 17-05-2009
 BW 2899g (Olb 10oz)
 FL/AC 19.89%
 FL/BPD 62.20%
 FL/HC 16.59%



2004-2008-0006
 2004
 LVIV MMGC UA #129 / 10.0cm MI 0.9 / 16-02-2008
 OB Early C3-7ED / Gen Tib 0.1 08:55:16
 [2D] G50 / 97dB
 FA2 / P100
 HAR
 LMP 22/07/2003
 G.A. 28w2d
 EDD 27/04/2004
 BPD 7.86cm
 G.A. 29w2d ± 11d
 SD +1.20
 EDD 20-04-2004
 OFD 9.40cm
 G.A. 29w3d
 +0.44
 19-04-2004
 27.22cm
 G.A. 28w1d ± 19d
 SD +0.17
 +D 1.46cm

ІНВАЗИВНА ПРЕНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА

хромосомних та моногенних дефектів плода

> 600 досліджень каріотипу

177 випадків – генотип плода:

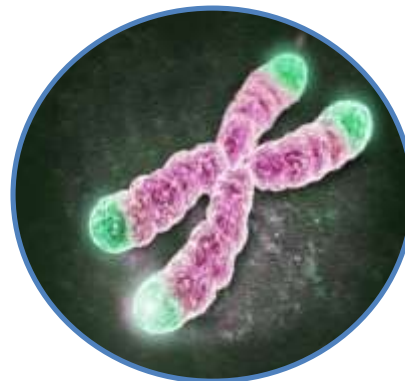
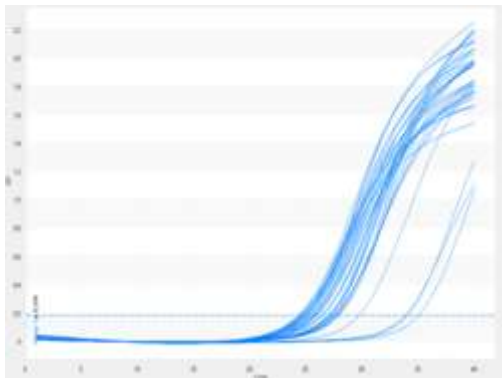
Муковісцидоз	– 45
Спінальна м'язова атрофія	– 25
Фенілкетонурія	– 9
Синдром Ніймеген	– 8
ПМД Дюшенна- Беккера	– 5
Ахондроплазія	– 3
Генотип резус фактору	– 82



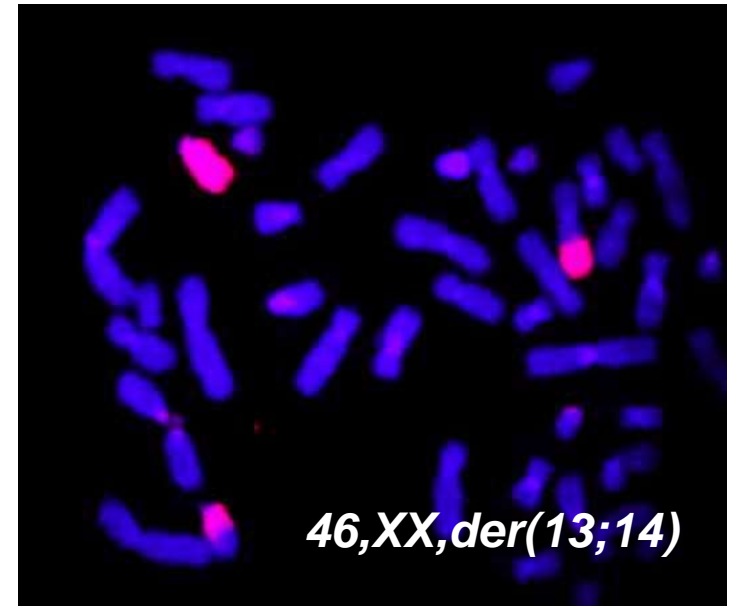
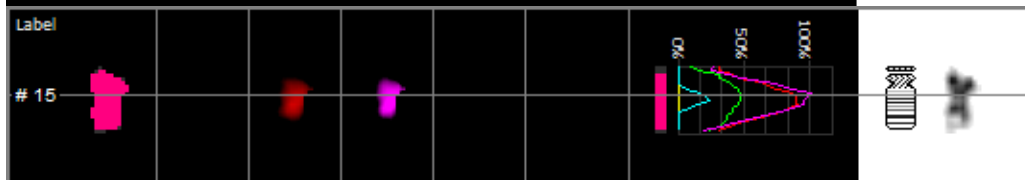
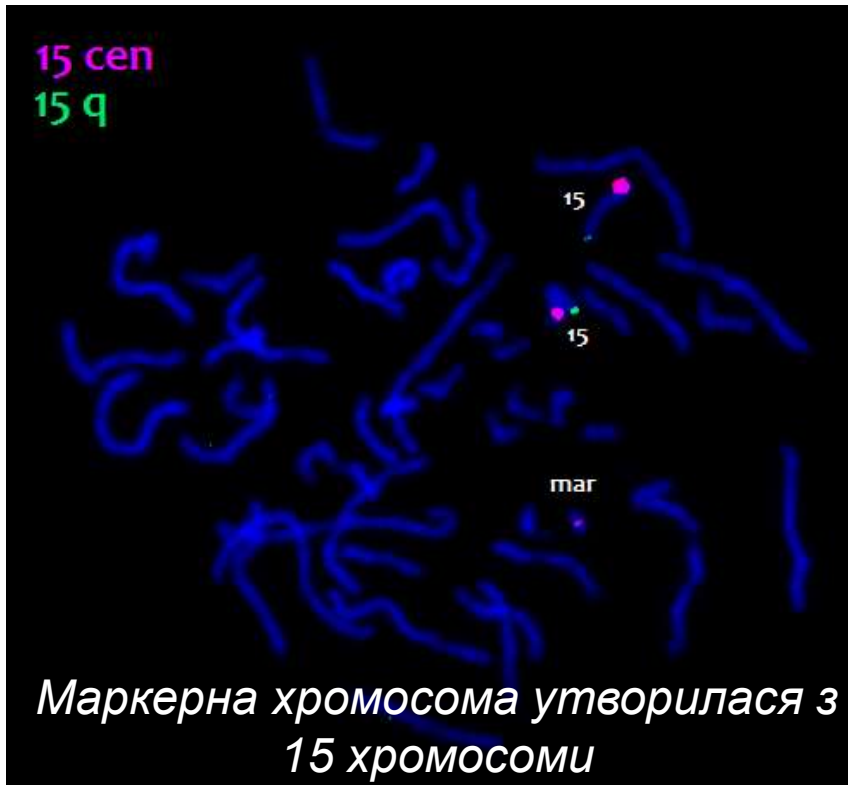
ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕНЕТИЧНИХ ЧИННИКІВ РЕПРОДУКТИВНИХ ПОРУШЕНЬ

Вперше у світі:

- **Вкорочення теломерних ділянок хромосом** у матеріалі мимовільно елімінованих ембріонів 5-12 тижнів гестації у членів подружніх пар з ранніми репродуктивними втратами, особливо у випадках регулярної анеуплоїдії та триплоїдії каріотипу (у співпраці з Технічним університетом м. Жешув, Польща).
- **Оцінка відносної довжини теломер** у неплодних чоловіків з каріотипом 47,XXY (синдром Клайнфельтера) для з'ясування природи нерозходження хромосом.

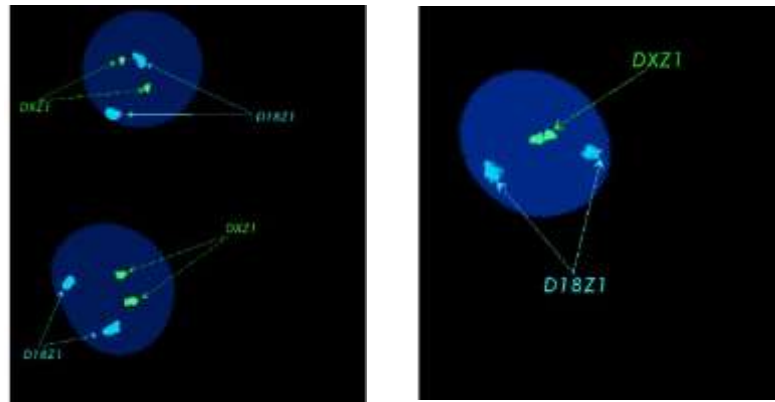


Дослідження **природи та спектру аномалій хромосом** у лімфоцитах та сперматозоїдах членів подружжя з проблемами репродукції (у співпраці з Інститутом генетики людини м. Познань, Польща)



Світовий підхід до вивчення генетичної природи репродуктивних втрат: *дослідження матеріалу втраченої вагітності*

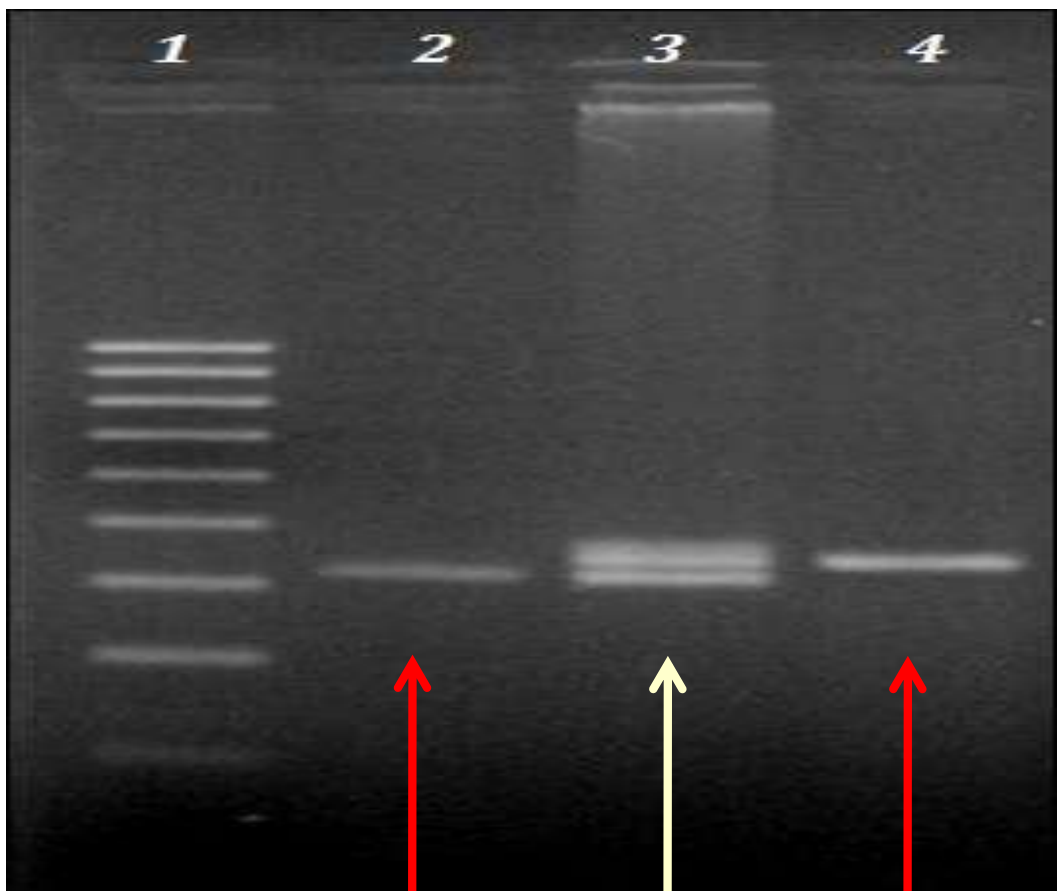
FISH діагностика аномалій хромосом у матеріалі 685 втрачених вагітностей



KIR / HLA генотипування природи невиношування вагітності: переважання інгібіторних генів над активаційними



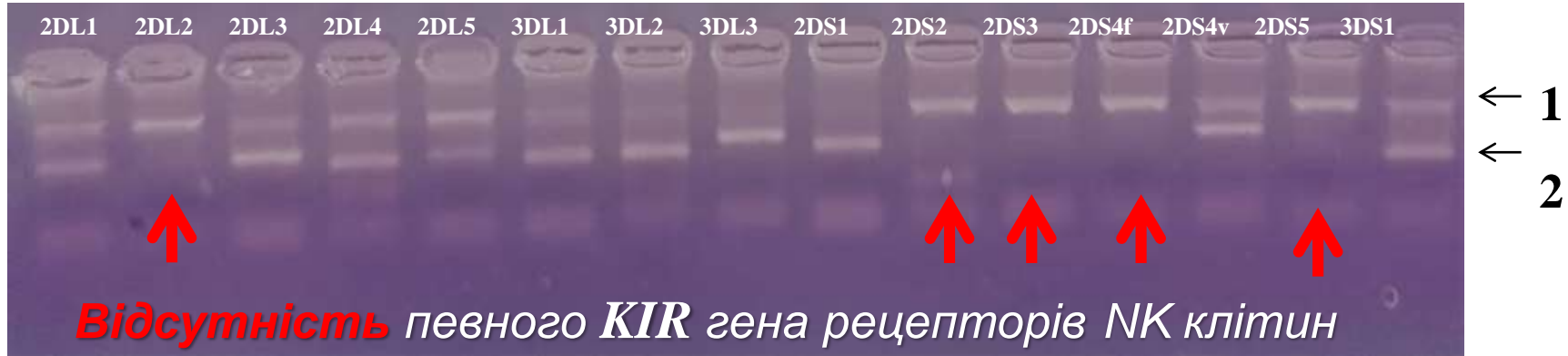
- Вперше в матеріалі репродуктивних втрат досліджено поліморфізм інсерція(I)/делеція(D)14 п.н. в гені **HLA-G**, як перспективний маркер невиношування вагітності



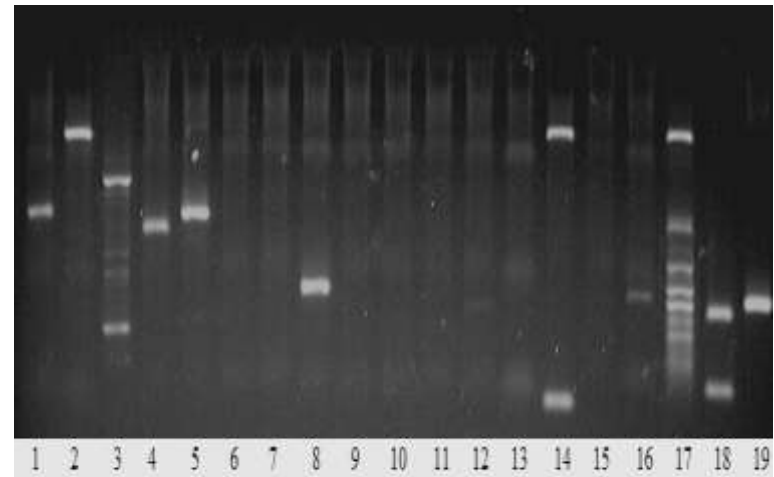
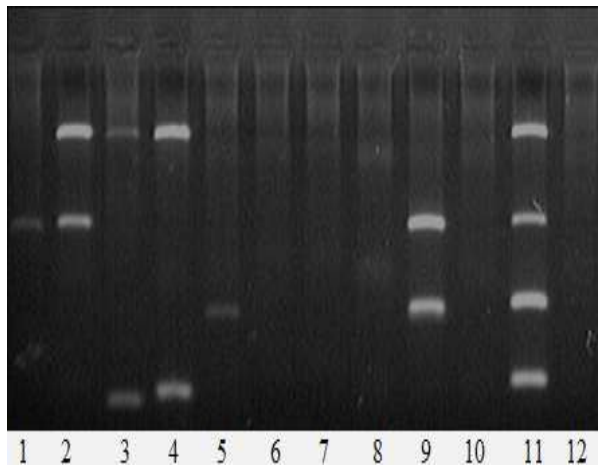
генотип D/D генотип D/I генотип I/I

Четвертий ряд, слайди 15 – 17

53% подружніх пар – внесок репродуктивних втрат
KIR-HLAC – асоційованого, імунологічного генезу



Аналіз поліморфізмів генів *HLA-DQA1* та *HLA-DRB1*,
як маркерів раннього невиношування вагітності



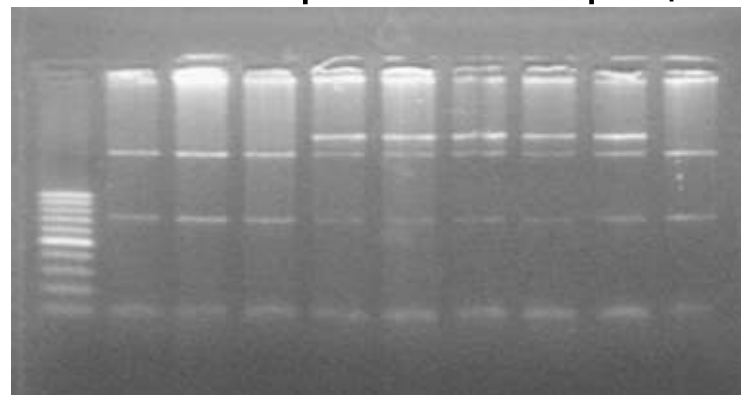
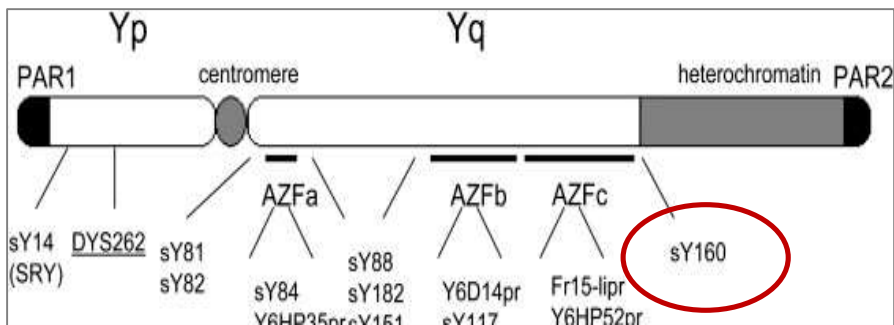
ПОТРЕБА ГЕНЕТИЧНОГО ТЕСТУВАННЯ:

- чинників Y хромосоми (мутації гена **SRY**, повні та часткові делеції **a, b, c** регіону **AZF**);
- мутацій / поліморфізмів гена **ESR1** естрогенового рецептора;
- мутацій / поліморфізмів гена **FSHR** рецептора фолікулостимулюючого гормону;
- мутацій / поліморфізмів гена **IGF-II** інсуліноподібного фактору росту;
- Варіантів генів **HLA II класу**: **DRB1, DQA1, DQB1; DQ2.5, HLA-G, HLA-C**;
- алельних варіантів / генотипів генів **KIR** рецепторів НК клітин;
- мутацій / поліморфізмів генів схильності до тромбофілічних ускладнень: **FII 20210 G/A; FV 1691 G/A; FGB 455 G/A; FVII 10976 G/A; ITGA2 807 C/T; ITGB3 1565 T/C; PAI-1 675 5G/4G**);
- гена **RhD** (резус-сенсibiliзація)

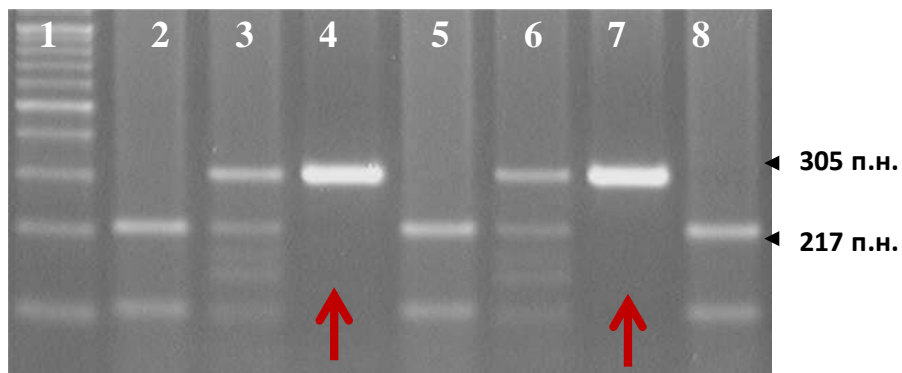
Термінальна делеція Y-хромосоми (sY160) **Високий ризик невдач ЕКЗ** у носіїв є причиною **невдалих ЕКЗ та ранніх втрат.**

Недоцільність інвазивного лікування чоловічого безпліддя !!!

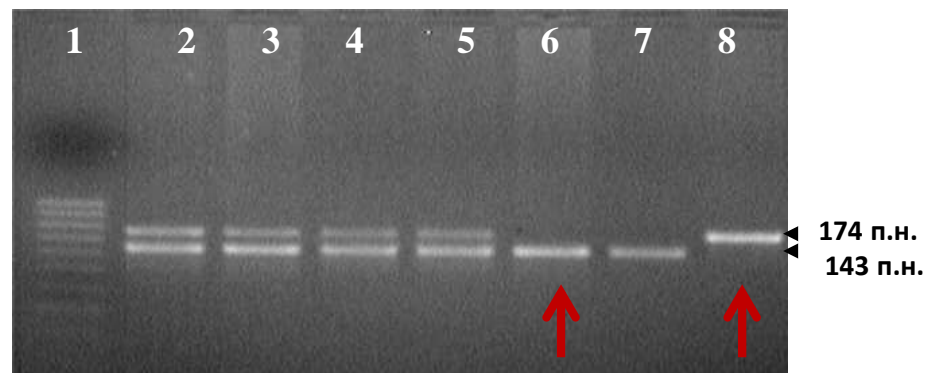
A(x) алеля / AA(xx) генотипу за локусом с.453-351 A>G гена *ESR1* естрогенового рецептора



Генетичне тестування поліморфних варіантів G919A і A2039G гена *FSHR* рецептора фолікулостимулюючого гормону



Генотип AA
G919A FSHR



Генотип GG
A2039G FSHR

**ПОКРАЩЕННЯ ДІАГНОСТИКИ СПАДКОВОЇ
ПАТОЛОГІЇ ТА ПОШУК ГЕНЕТИЧНИХ МАРКЕРІВ
ВАЖКОГО ПЕРЕБІГУ МУЛЬТИФАКТОРНИХ ХВОРОБ**

Поступ європейського рівня в діагностиці муковісцидозу:

- Виявляємо 90% відомих алелей гена **CFTR**
- Нова нонсенс мутація 1218T>A гена **CFTR** ідентифікована та внесена до світової бази даних

F508del, ΔI507, F508C, 1677delTA, 2184insA, 2143delT, G542X, N1303K, CFTRdele2,3(21kb), W1282X, G551D, R553X, 17171G-A 3849+10kbC-T, 621+1G-T, 1898-1G-A R117H, R334W, G551S, R347P, R347H R347L, R347C, D1270N, I336K, R560T S549I, S549N, Q552X, Y122X, IVS8 polyT (5T/7T/9T), Km19/Pst1, XV-2c/Taq1 6/7GATT...

1218T>A ...

- Вперше на базі Європейського реєстру муковісцидозу (ECFSPR) створено реєстр за даними українських хворих

ECFS Patient Registry Annual Data Report

Map of countries
that contributed 2014 data
to the ECFSPR

229
українських
хворих



В українських хворих на муковісцидоз мутація 2184insA гена *CFTR* обіймає **друге за частотою місце** після delF507:

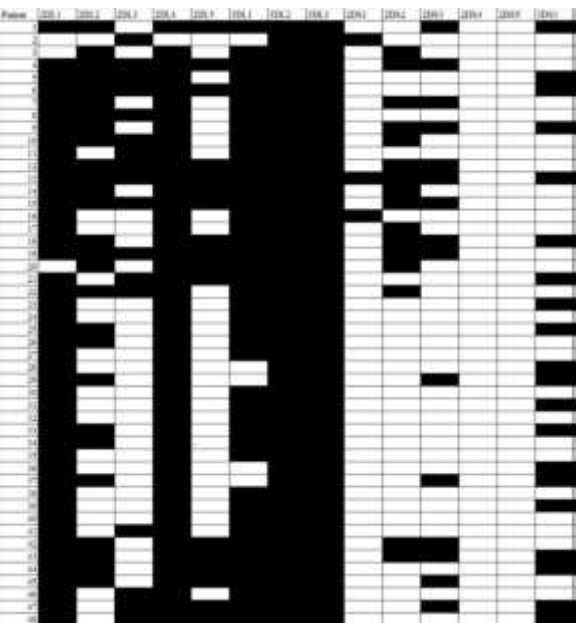
немає аналогів за даними світових досліджень

Гіпотеза: мутація 2184insA походить з Галичини



Вперше гени *KIR* досліджено у
хворих на муковісцидоз:

низька частота активаторів НК-клітин



*Переважання
інгібіторних
генів KIR
створює
загрозу
послаблення
первинного
імунітету*

Важкий перебіг інфекційних процесів !!!

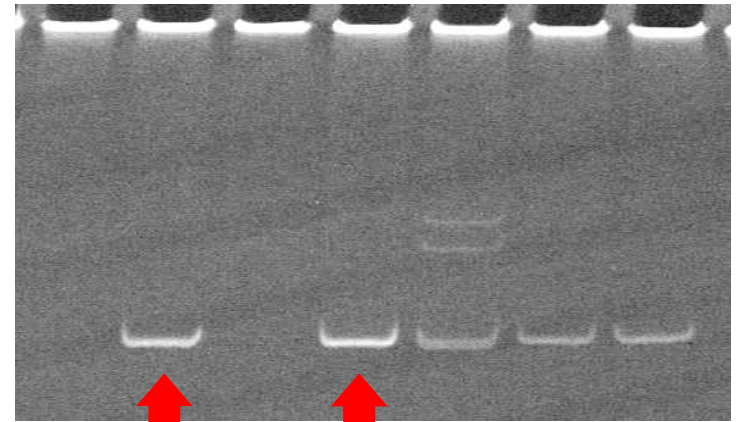
Вперше описано мутацію
с.493G>T (p.Glu165*) гена *ZEB2*
в асоціації з синдромом
Мовата–Вільсона

(Діагностований пренатально!)



*Вади серця і нирок, агенезія
мозолистого тіла*

Для усіх пацієнтів з України доступна молекулярно-генетична діагностика вроджених комбінованих імунodefіцитів: **синдрому хромосомної ламкості Ніймеген** (єдина відома слов'янська спадкова хвороба) та **синдрому Луї-Бар** (атаксія-телеангіектазія)



Мутація 657del55 в гені *NBN*
Синдром Ніймеген

Міжнародна комплексна програма «Діагноз» для дітей Інституту спадкової патології АМН України

Поради лікаря-генетика

АТАКСІЯ-ТЕЛЕАНГІЕКТАЗІЯ

Синдром Ніймеген

Синдром Луї-Бар

Поради лікаря-генетика

Міжнародна комплексна програма «Діагноз» для дітей Інституту спадкової патології АМН України

Міжнародна комплексна програма «Діагноз» для дітей Інституту спадкової патології АМН України

Поради лікаря-генетика

Синдром Ніймеген

Синдром Луї-Бар

Поради лікаря-генетика

Міжнародна комплексна програма «Діагноз» для дітей Інституту спадкової патології АМН України

Можливості молекулярно-генетичної діагностики

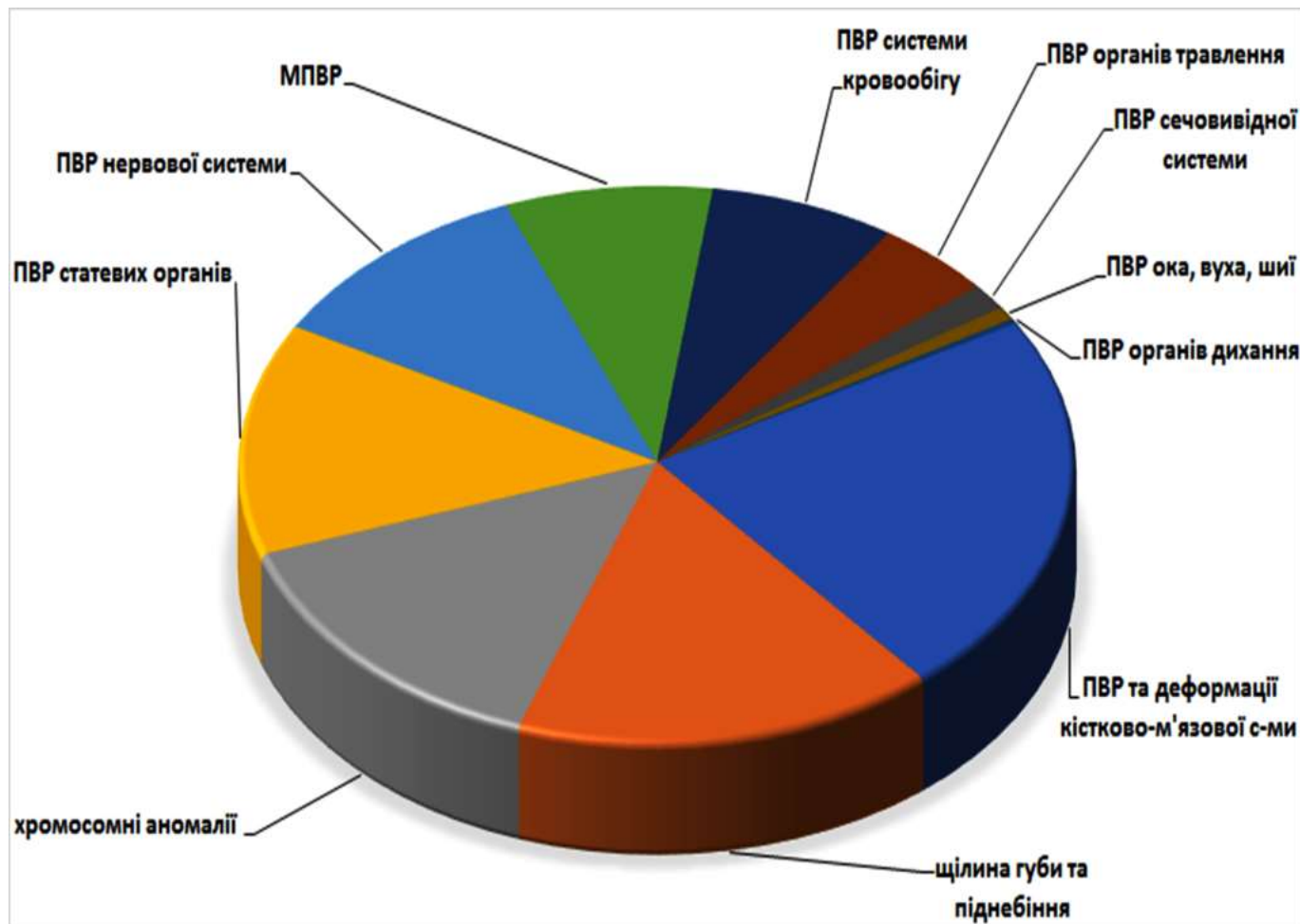
- 29 мутацій гена **CFTR** (*муковісцидоз класичний та чоловіче безпліддя*),
- 9 мутацій гена гена **PAH** (*фенілкетонурія*);
- 18 мутацій – делецій гена **DMD** (*м'язова дистрофія Дюшенна-Беккера*);
- 4 мутації гена **CAPN3** (*недиференційовані прогресуючі м'язові дистрофії*);
- делеції екзонів генів **SMN1, SMN2** та **NAIP** (*спінальна м'язова атрофія*);
- **CAG повтори** гена андрогенного рецептора (*спінальна аміотрофія Кеннеді*);
- 5 поширених мутацій гена **ATM** (*атаксія-телеангіектазія*);
- мажорну мутацію 657del5 гена **NBN** (*синдром Ніймеген*);
- мутації гена **FGFR3** (*ахондроплазія, гіпохондроплазія, порушення зросту*);
- мутації гена **ATP7B** (*хвороба Вільсона*);
- мутації гена **HFE** (*спадковий гемохроматоз, гепатобіліарні порушення*);
- алель A(TA)⁷TAA гена **UGT1A1** (*синдром Жильбера*);
- мутації гена **GALT** (*галактоземія*);
- мутації гена **LCT** (*непереносимість лактози*);
- мутація 1528G>C **LCHADD** (*мітохондріальна патологія*);
- 3 мутації гена **MEFV** (*періодична середземноморська гарячка*);
- мутації гена **BRCA1/2** (*спадковий рак молочної залози і яйників*).

Шостий ряд, два заголовки розміром як 12 слайд: над 24 та над 25 – 27

РАННЯ ДІАГНОСТИКА і ПРОФІЛАКТИКА ВАД РОЗВИТКУ

реєстрація у новонароджених (1286 випадків; 2002 – 2022 рр)

Структура природжених вад розвитку у новонароджених Львівської області



ДОСЛІДЖЕННЯ ЧИННИКІВ ПІДВИЩЕНОЇ ЧУТЛИВОСТІ ОРГАНІЗМУ ДІТЕЙ ДО ЗАБРУДНЮВАЧІВ ДОВКІЛЛЯ

Нові дані стосовно природи **порушень адаптації організму дитини до факторів довкілля** на *клінічному, біохімічному, молекулярно-генетичному рівні*.

➤ **Особливості перебігу екопатологічного процесу:**

- залежність від природи забруднювача (*солі важких металів, мінеральні добрива, продукти виробництва сірки*)
- залежність від шляхів поступлення в організм дитини.

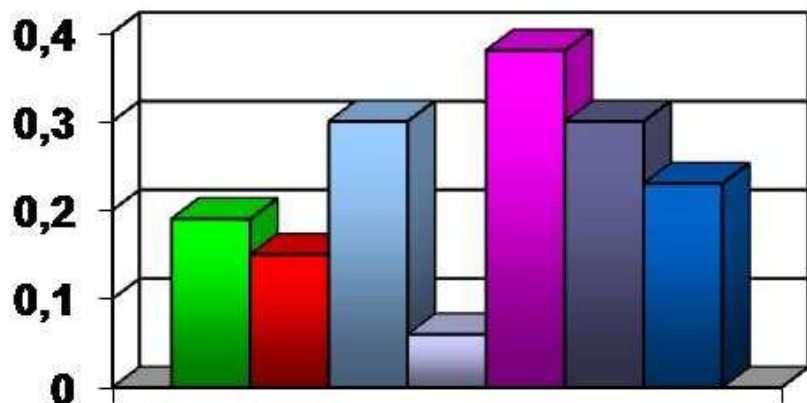
➤ **Ускладнений перебіг екопатологічного процесу:**

- носійство делеційних алелей глутатіон-S-трансфераз *M1* і *T1*
- однонуклеотидні поліморфізми генів *m-епоксидгідралази, N-ацетилтрансферази* та *глутатіон-S-трансферази P*

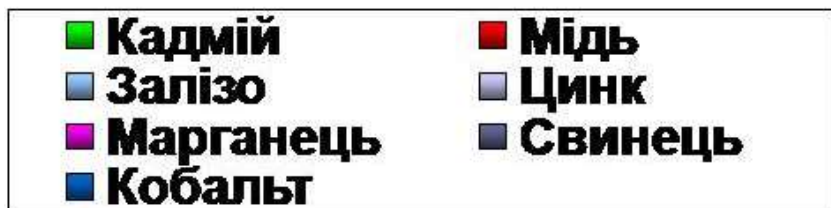
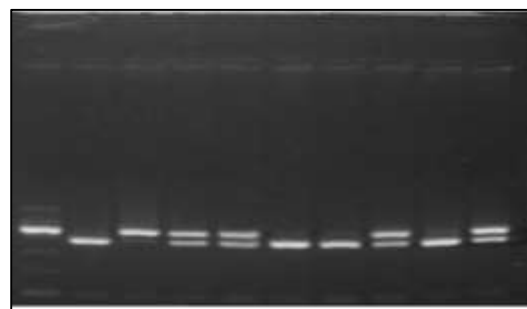
➤ Ефективний метод корекції клініко-лабораторних проявів екологічно детермінованих станів у дітей.

ЗАБРУДНЕННЯ ВАЖКИМИ МЕТАЛАМИ та ФТОРОМ

Масове ураження емалі зубів та полісистемні порушення в дітей м. Соснівка Львівської області (1995 – 2004 рр)

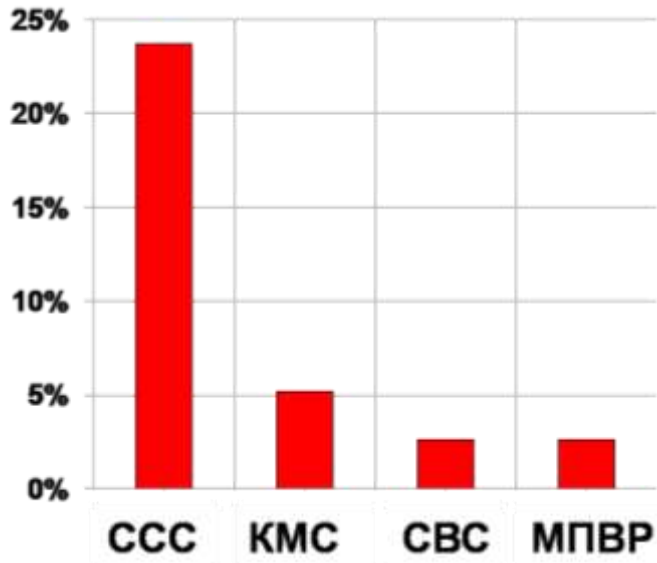


Вплив генотипу *mEPHX* (ген ферменту епоксидгідролази) на визначення важкості перебігу

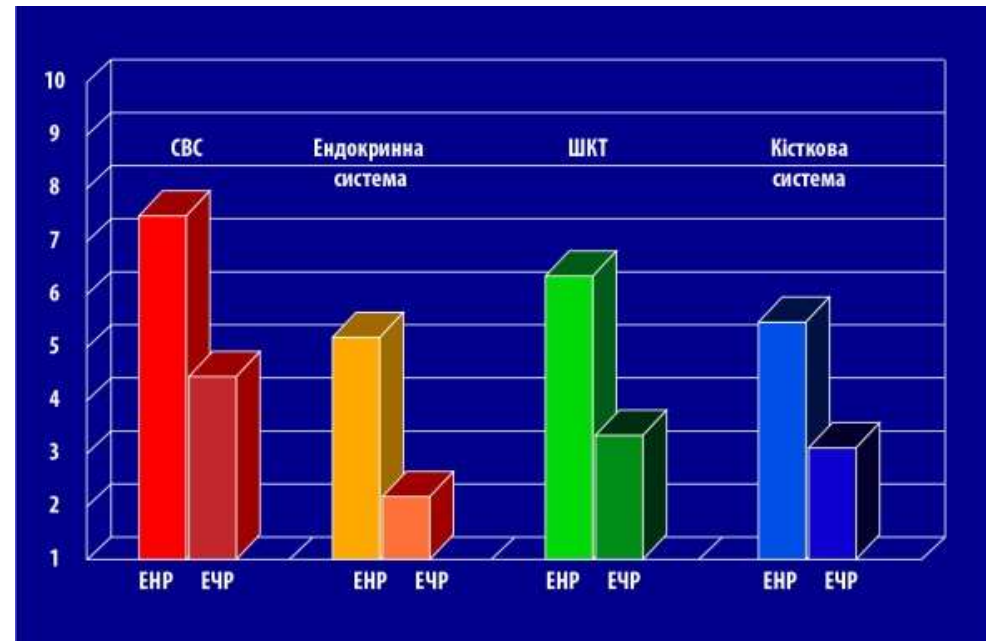
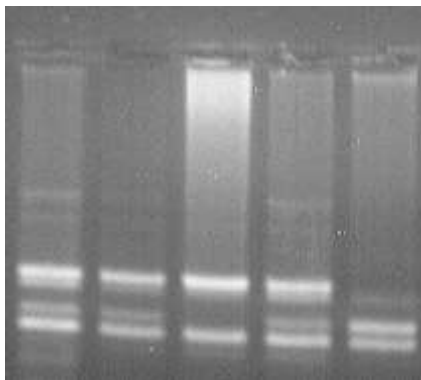


Електрофореграма рестрикційних фрагментів поліморфізму T337C гена *mEPHX*

Вплив *недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ)* на формування вроджених вад: **43%** випадків у новонароджених



Підвищена частота вад, асоційованих з НДСТ, в дітей з екопатологією



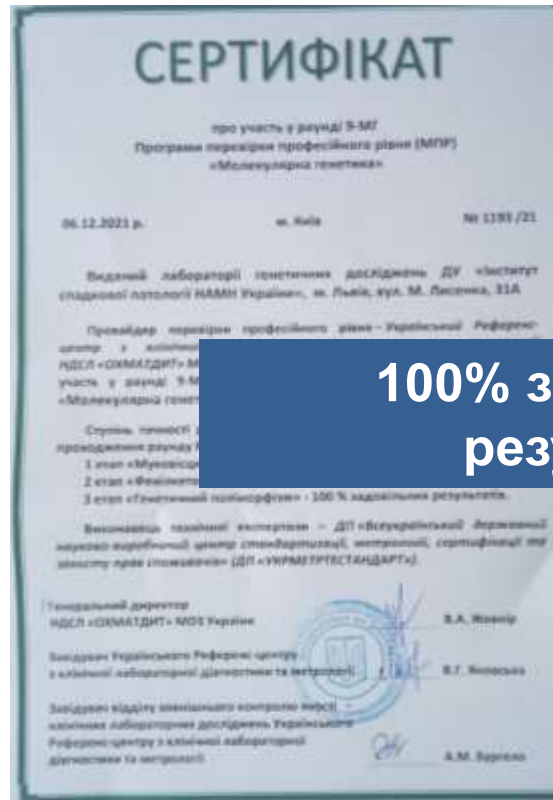
Локус 1269G>A (AluI) гена COL4A1, як *предиктор розвитку НДСТ*

ПРОГРАМИ ПЕРЕВІРКИ ПРОФЕСІЙНОГО РІВНЯ



Молекулярна генетика

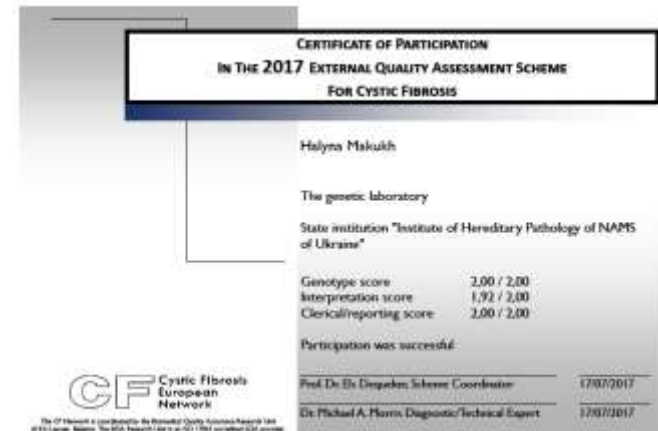
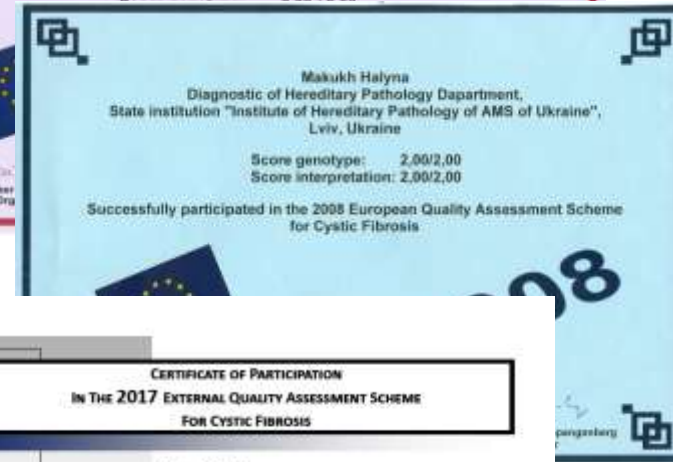
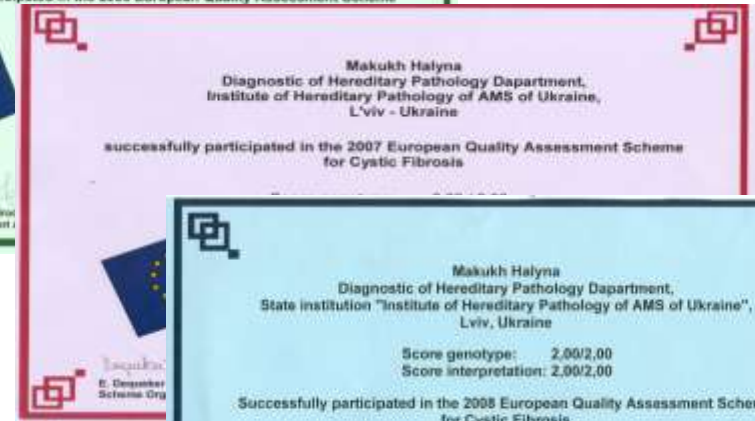
Цитогенетика



100% задовільних результатів

Відіслано заявку на участь у міжнародному контролі якості вимірювань (Брюссель, Бельгія)

Контроль якості
молекулярно-генетичних
досліджень шляхом участі
в Європейських схемах
зовнішнього контролю
якості: **EQA** та **EMQN**

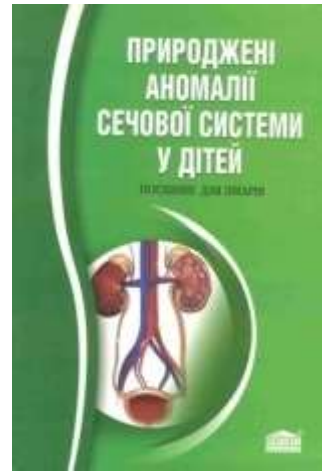
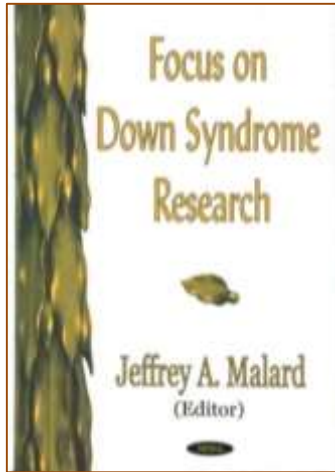


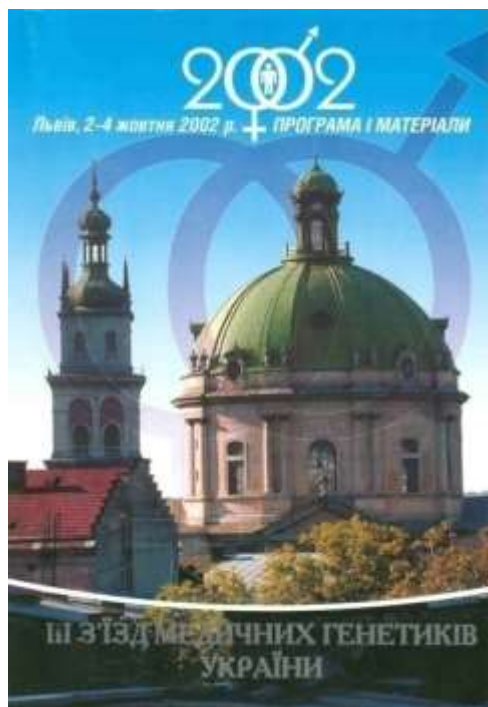
ВИДАВНИЧА ДІЯЛЬНІСТЬ

3 монографії, 5 посібників, 5 розділів у монографіях

11 патентів, 741 стаття:

- 113 за кордоном
- 67 з IF





Організовано 2 з'їзди медичних генетиків України та 29 наукових конференцій з міжнародною участю

Щорічна участь у профільних наукових конференціях за кордоном

Здобуто 35 грантів для реалізації наукових досліджень