

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Д.А. ЧУДАКОВА, К.В. САВОСТЬЯНОВ,
Т.В. БУШУЕВА, А.А. ПУШКОВ

М ЕТИЛМАЛОНОВАЯ
АЦИДУРИЯ / АЦИДЕМИЯ:
ПАТОГЕНЕЗ,
ДИАГНОСТИКА
И ТЕРАПИЯ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Москва 2025

Федеральное государственное автономное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Минздрава России

Д.А. Чудакова, К.В. Савостьянов, Т.В. Бушуева,
А.А. Пушков

**МЕТИЛМАЛОНОВАЯ АЦИДУРИЯ/АЦИДЕМИЯ:
ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА
И ТЕРАПИЯ**

Учебное пособие

Москва 2025

Рецензенты:

А.Ю. Асанов — академик РАЕН, д.м.н., профессор кафедры медицинской генетики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Н.С. Демикова — д.м.н., главный внештатный специалист по медицинской генетике Департамента здравоохранения города Москвы, заведующая кафедрой медицинской генетики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Метилмалоновая ацидурия/ацидемия: патогенез, диагностика и терапия: учебно-методическое пособие / Д.А. Чудакова [и др.]; Череповец: ИП Мочалов С.В., 2025. — 64 с.

ISBN 978-5-6054386-2-5

Учебное пособие посвящено особенностям этиологии, патогенеза, а также практическим аспектам молекулярно-генетической диагностики и лечения метилмалоновой ацидурии/ацидемии и предназначено для ординаторов, обучающихся по программам 31.08.19 «Педиатрия», 31.08.30 «Генетика», 31.08.42 «Неврология». Учебное пособие может быть полезно также для аспирантов, педиатров, неонатологов, диетологов, семейных врачей, врачей общей практики, врачей-генетиков и специалистов в области клинической лабораторной диагностики, организаторов здравоохранения, студентов медицинских вузов и колледжей. Данное пособие написано исходя из собственного опыта авторов, а также на основе анализа отечественной и зарубежной литературы.

Учебное пособие рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия для использования в учреждениях, реализующих основные профессиональные программы высшего образования и подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальностям 31.08.19 «Педиатрия», 31.08.30 «Генетика» и 31.08.42 «Неврология» (протокол № 089 от 17 апреля 2025 года).

УДК 616-056.7-053:616.152.112
ББК 53.24

© Коллектив авторов, 2025

© ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 2025

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

Д.А. Чудакова, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории медицинской геномики медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

К.В. Савостьянов, д.б.н., начальник медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Т.В. Бушуева, д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

А.А. Пушков, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской геномики медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Словарь терминов и определений	6
ВВЕДЕНИЕ	7
РАЗДЕЛ 1	
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ МЕТИЛМАЛОНОВОЙ АЦИДЕМИИ/АЦИДУРИИ	9
1.1. Клинические проявления	10
1.2. Этиология и патогенез	12
Список литературы	16
Учебный модуль к разделу 1.	18
РАЗДЕЛ 2	
ДИАГНОСТИКА МЕТИЛМАЛОНОВОЙ АЦИДЕМИИ/ АЦИДУРИИ	23
2.1. Алгоритм диагностики	23
2.2. Клиническая диагностика	26
2.3. Лабораторная диагностика	28
Список литературы	29
Учебный модуль к разделу 2.	30
РАЗДЕЛ 3	
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ МЕТИЛМАЛОНОВОЙ АЦИДУРИИ/АЦИДЕМИИ	34
3.1. Мутации: понятие, классификация	34
3.2. Некоторые методы обнаружения патогенных вариантов в гене	39
3.3. Наиболее частые молекулярно-генетические причины развития метилмалоновой ацидемии/ацидурии в различных популяционных группах	40
Список литературы	42
Учебный модуль к разделу 3.	44
РАЗДЕЛ 4	
ТЕРАПИЯ МЕТИЛМАЛОНОВОЙ АЦИДУРИИ/АЦИДЕМИИ	49
4.1. Диетотерапия	50
4.2. Медикаментозное лечение	52
Список литературы	55
Учебный модуль к разделу 4.	56
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	60
ОТВЕТЫ К ЗАДАНИЯМ УЧЕБНЫХ МОДУЛЕЙ	61
Дополнительные ресурсы в информационной сети Интернет	63

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ДНК** — дезоксирибонуклеиновая кислота
- кДНК** — кодирующая дезоксирибонуклеиновая кислота
- КоА** — коэнзим А
- КТ** — компьютерная томография
- ММА** — метилмалоновая ацидемия/ацидурия
- МРТ** — магнитно-резонансная томография
- AdoCbl** (англ. adenosylcobalamin) — аденозилкобаламин
- АТФ** (англ. adenosine triphosphate) — аденозинтрифосфат
- С0** (англ. carnitine free) — свободный карнитин
- С2** (англ. acetylcarnitine) — ацетилкарнитин
- С3** (англ. propionylcarnitine) — пропионилкарнитин
- С4DC** (англ. methylmalonylcarnitine) — метилмалонилкарнитин
- Сbl** (англ. cobalamin) — кобаламин
- СрG** (cytosine-phosphate-guanosine) — цитозин-фосфат-гуанозин
- GDP** (англ. guanosine triphosphate) — гуанозинтрифосфат
- MeCbl** (англ. methylcobalamin) — метилкобаламин

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ И ОПРЕДЕЛЕНИЙ

ДНК-диагностика — методический подход (определенная последовательность операций, действий с применением методов молекулярной генетики), позволяющий диагностировать заболевание на основе анализа нуклеотидной последовательности ДНК

Мутация — изменение нуклеотидной последовательности ДНК в геноме, отличающее ее от эталонной (референсной)

Органические ацидемии/ацидурии — расстройства, связанные с органическими кислотами; группа наследственных метаболических нарушений, возникающих из-за нарушения какого-либо этапа катаболизма аминокислот, жирных кислот, углеводов

Пробанд (от лат. *probo* — экзаменовать, испытывать) — индивид, предположительно являющийся носителем патогенных вариантов или болеющий генетическим заболеванием, с которого начинают молекулярно-генетический анализ и составление родословной для изучения особенностей наследования данного заболевания

Прогрессирующее течение заболевания — постоянное нарастание тяжести заболевания, прогрессирование

HGNC ID (англ. Hugo Gene Nomenclature Committee Identifier) — уникальный идентификатор гена человека, утвержденный Комитетом номенклатуры Международной ассоциации по изучению генома человека. Идентификатор имеет формат HGNC:n, где n — уникальный номер, присвоенный гену. Идентификаторы HGNC присвоены всем известным на данный момент генам человека и не претерпевают изменения при изменении названия гена

ВВЕДЕНИЕ

Метилмалоновая ацидурия/ацидемия (ММА) — орфанное заболевание, представляющее мультидисциплинарную проблему современной медицины, на решение которой направлены усилия многих врачей и научных сотрудников разных специальностей.

Настоящее учебное пособие предназначено для ознакомления обучающихся с молекулярно-генетическими, биохимическими и клиническими особенностями этиологии и патогенеза ММА, а также практическими аспектами ее диагностики и терапии.

Учебное пособие предназначено для ординаторов, обучающихся по программам 31.08.19 «Педиатрия», 31.08.30 «Генетика», 31.08.42 «Неврология». Учебное пособие может быть полезно также для аспирантов, педиатров, неонатологов, диетологов, семейных врачей, врачей общей практики, врачей-генетиков и специалистов в области клинической лабораторной диагностики, организаторов здравоохранения, студентов медицинских вузов и колледжей.

Цель данного пособия — формирование и дальнейшее совершенствование знаний, компетенций и навыков обучающегося в сфере диагностической, профилактической, лечебной деятельности врачей-генетиков, лабораторных генетиков, специалистов по клинической лабораторной диагностике, педиатров, эндокринологов и нутрициологов при постановке диагноза метилмалоновой ацидурии/ацидемии и дальнейшей лечебно-реабилитационной деятельности. Кроме того, данное учебно-методическое пособие может быть использовано для обучения аспирантов по ряду указанных выше специальностей.

Задачи данного пособия — актуализировать и усовершенствовать знания обучающихся, ознакомить их с историей формирования современных представлений и последними достижениями науки:

- 1) по клинической характеристике и классификации ММА;
- 2) этиологии и патогенезу ММА;
- 3) современным подходам к диагностике ММА;
- 4) молекулярно-генетическим причинам ММА;
- 5) патогенным вариантам генома и их классификации;
- 6) современным подходам к нутритивной и иной терапии ММА.

В результате изучения дисциплины формируются следующие компетенции: знание клинических, биохимических и молекулярно-генетических аспектов этиологии и патогенеза ММА, владение алгоритмами и принципами ее диагностики, а также основными подходами к терапии.

Обучающиеся должны обладать знаниями в рамках программ высшего образования «биохимия», «генетика», «лечебное дело», «педиатрия». Обучающиеся также должны иметь базисные навыки или четкое представление о правилах работы в клинико-диагностической, научно-исследовательской и медико-генетической лаборатории.

Контроль обучения состоит в промежуточной и итоговой аттестации в формате тестирования и письменного ответа на вопросы. Тестовые задания предполагают только один правильный ответ. Для выставления оценок при аттестации применяются следующие критерии и нормы:

- оценка «неудовлетворительно» ставится при наборе менее 70% баллов;
- оценка «удовлетворительно» — при наборе 70–79% баллов;
- оценка «хорошо» — при наборе 80–90% баллов;
- оценка «отлично» — при наборе 90% и более баллов за проверочную работу.

Итоговая аттестация по программе повышения квалификации «Редкие болезни в практике педиатра» проводится в форме тестирования по вопросам учебных модулей ко всем разделам и направлена на оценку подготовки специалистов в соответствии с требованиями федерального государственного образовательного стандарта (ФГОС).

РАЗДЕЛ 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ МЕТИЛМАЛОНОВОЙ АЦИДЕМИИ/АЦИДУРИИ

Метилмалоновая ацидемия (код МКБ-10: E71.1), также известная как метилмалоновая ацидурия, — группа наследственных органических нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью, вызванная блокированием обмена пропионатов на этапе перехода метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. При этом происходит патологическое накопление ряда органических кислот, что приводит к изменениям их экскреции. Данное заболевание генетически гетерогенно, т.е. его причиной могут быть разные патогенные варианты нескольких генов. ММА характеризуется множественными нарушениями обмена метилмалоновой кислоты и витамина В12 (кобаламин, Сbl). При этом также наблюдаются нарушения обмена жирных кислот с нечетным числом атомов углерода, холестерина и некоторых аминокислот (изолейцин, валин, треонин, метионин). ММА является системным заболеванием, т.е. патологические процессы затрагивают не определенную ткань, орган или систему, а в той или иной степени весь организм. Помимо

ММА, к органическим ацидуриям относятся изовалериановая, глутаровая, пропионовая ацидемии, недостаточность биотинидазы, синтетазы голокарбоксилаз, 3-метилпротонил-КоА-карбоксилазы и 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-карбоксилазы.

1.1. Клинические проявления

Заболевание может манифестировать в любом возрасте. Витамин В12-зависимая форма, как правило, развивается позже В12-резистентной, т.е. по завершении неонатального периода. ММА подразделяют на неонатальную, младенческую и позднюю формы. Предположительно, тератогенный эффект при данном заболевании отсутствует, так как описаны случаи рождения здоровых детей от пациенток с ММА.

Для классической неонатальной формы характерны симптомы, проявляющиеся, как правило, на первых неделях жизни, такие как неукротимая рвота, отказ от еды, дегидратация, снижение веса, дыхательные нарушения, колебания температуры, мышечная гипотония/гипертония, повышенная возбудимость, эпилептические приступы, вялость и прогрессирующая сонливость вплоть до комы. Иногда возможны инсультоподобные эпизоды. Иногда у пациентов с частичным дефицитом cblA или cblB отмечается изолированный почечно-тубулярный ацидоз или развитие хронической почечной недостаточности. В ходе заболевания наблюдается задержка физического и психомоторного развития.

Инфантильная (младенческая) форма сопровождается метаболическими кризами, которые могут провоцироваться приемом большого количества белка, инфекциями (острые респираторные вирусные, кишечные), хирургическим вмешательством. Ранние клинические симптомы метаболического криза — отказ от еды, повторная рвота (в 90% случаев), угнетение сознания от вялости и сонливости до комы. Для метаболических кризов характерны тяжелый метаболический ацидоз, гипераммониемия, нейтро- и тромбоцитопения, кетоз, гиперглицинемия, в ряде случаев гипогликемия. С метаболическим кризом связаны такие осложнения, как острый панкреатит, инсульт (особенно с вовлечением базальных ганглиев), почечная недостаточность.

При данной форме ММА также наблюдаются двигательные нарушения, такие как экстрапирамидная симптоматика (баллизм, хорей, тремор, тики и т.д.). Характерны частые заболевания острыми респираторными вирусными инфекциями и кишечными инфекциями. При-

мерно у 50% пациентов возможно развитие эпилептического синдрома. У 20–30% пациентов развиваются кардиомиопатия (дилатационная или гипертрофическая), удлинённый интервал QT сердечного ритма. Для большинства пациентов характерны задержка физического и психомоторного развития. При тяжелых формах возможны интеллектуальные нарушения, например снижение IQ ниже 80.

При поздней (подростковой и взрослой) форме ММА у ряда пациентов в анамнезе имеются неврологические нарушения, у некоторых они прогрессируют с возрастом. К таким нарушениям могут относиться прогрессирующие гиперкинезы в нижних конечностях, периферическая нейропатия, миоклония лицевой мускулатуры, симптоматическая эпилепсия (особенно у пациентов старшего возраста), энцефалопатия. Возможны когнитивные нарушения разной степени тяжести вплоть до умственной отсталости. В некоторых работах сообщается о прогрессирующей слепоте у пациентов с поздней формой ММА. У многих пациентов встречается остеопороз. Могут наблюдаться нарушения функций почек. Некоторые клинические проявления ММА в разных возрастных группах обобщены в табл. 1.1.

Таблица 1.1.

Клинические проявления метилмалоновой ацидемии/ацидурии в разных возрастных группах [переведено и модифицировано из T. Chen и соавт., 2023]

Возраст	Клинические характеристики
Новорожденные (0–28 дней)	<p><i>Нервная система:</i> вялость, апное, мышечная гипотония, судороги, нейрокогнитивные нарушения, гидроцефалия, визуальная невнимательность</p> <p><i>Пищеварительная система:</i> нарушения аппетита, рвота</p> <p><i>Сердечно-сосудистая система:</i> анемия/тромбоцитопения или панцитопения, мегалобластоз, кардиопатия, легочная гипертензия</p> <p><i>Мочевыделительная система:</i> гемолитико-уремический синдром</p>
Младенцы (1–12 мес)	<p><i>Нервная система:</i> задержка развития (вплоть до умственной отсталости), острая энцефалопатия, зрительные и когнитивные нарушения, микроцефалия, мышечная гипотония, судороги, визуальная невнимательность</p> <p><i>Пищеварительная система:</i> анорексия</p> <p><i>Сердечно-сосудистая система:</i> анемия/тромбоцитопения или панцитопения, мегалобластоз, легочная гипертензия</p> <p><i>Мочевыделительная система:</i> гемолитико-уремический синдром</p>

<p>Дети (1–12 лет)</p>	<p><i>Нервная система:</i> острые или хронические неврологические или психические отклонения, острая энцефалопатия, двигательные расстройства, дистония, атаксия, слабость конечностей, судороги, нарушения зрения (макулопатия, атрофия зрительного нерва, периферическая ретинопатия), сенсорные нарушения <i>Сердечно-сосудистая система:</i> легочная гипертензия, венозный тромбоз, легочная тромбоэмболия, гипертоническая энцефалопатия <i>Мочевыделительная система:</i> гемолитико-уремический синдром, почечная недостаточность</p>
<p>Подростки (>12 лет) и взрослые</p>	<p><i>Нервная система:</i> снижение когнитивных функций, нервно-психические нарушения, изменения личности, депрессия, снижение способности к обучению или работе, сенсорные нарушения, атаксия конечностей, слабость, нарушения зрения или слепота <i>Сердечно-сосудистая система:</i> легочная гипертензия, венозный тромбоз, легочная тромбоэмболия, гипертоническая энцефалопатия <i>Мочевыделительная система:</i> гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, почечная недостаточность</p>

1.2. Этиология и патогенез

Существует несколько форм ММА. Данное заболевание принято подразделять на изолированные и комбинированные формы. ММА классифицируют также на витамин В12-зависимые (чувствительные) и В12-резистентные формы, т.е. формы, отвечающие или не отвечающие на терапию витамином В12. Все они обусловлены патогенными вариантами в гомозиготном (два одинаковых патогенных аллеля гена) или компаунд-гетерозиготном состоянии (два разных патогенных аллеля гена) и наследуются в соответствии с аутосомно-рецессивным механизмом. Так как эти гены расположены на аутосомах, т.е. неполовых хромосомах, ММА не связана с полом. Данное заболевание является тяжелым, некоторые формы манифестируют сразу после рождения и при отсутствии необходимой терапии могут приводить к смертельному исходу.

Частота ММА в разных странах мира находится в диапазоне от ~1:17 000 до 1:125 000. В частности, суммарная частота всех форм ММА у новорожденных составила 1:126 582 в Азиатско-Тихоокеанском регионе, 1:81 967 в Европе и Северной Америке и 1:16 556 на Ближнем Востоке и Северной Африке.

Изолированная ММА вызвана дефектами фермента метилмалонил-КоА мутазы или нарушением метаболизма кофермента данного фермента, 5'-дезоксаденосилкобаламина (adenosylcobalamin,

AdoCbl). ММА, комбинируемая с гомоцистинурией, характеризуется снижением уровней коферментов AdoCbl и метилкобаламина (methylcobalamin, MeCbl) и повышенным уровнем гомоцистеина в плазме крови. При ММА, комбинируемой с малоновой ацидурией, увеличивается уровень как метилмалоновой кислоты, так и малоновой кислоты.

В организме жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода, холестерин, а также аминокислоты изолейцин, валин, треонин и метионин являются предшественниками пропионатов. Около 50% пропионатов образуются из аминокислот, около 25% — из жирных кислот с нечетным числом атомов углерода, еще примерно 25% образуются как метаболиты кишечной микрофлоры.

Примерно 70% метилмалоновой кислоты метаболизируется, а оставшееся количество выделяется с мочой. Для патогенеза ММА характерно накопление метилмалоновой и пропионовой кислот и их производных, что приводит к метаболическому кетоацидозу различной степени тяжести, гиперглициемии, вторичной гипераммониемии, а также гипогликемии. Затем отмечается истощение запасов карнитина и его вторичный дефицит, вызванный повышением уровня пропионилкарнитина в крови и увеличением его выведения почками.

Важно отметить, что существуют состояния, связанные с дефицитом витамина В12 в пище. При таких состояниях, как и при ММА, могут повышаться содержание метилмалоновой кислоты в крови и моче и уровень пропионил карнитина в крови. Более того, дефицит В12 в рационе матери может спровоцировать развитие подобных состояний у новорожденного, что в свою очередь выявляется при неонатальном скрининге.

Предпосылки к пониманию молекулярных механизмов ММА возникли еще в середине XX века. В 1963 году Кокс и Уайт продемонстрировали увеличение экскреции метилмалоновой кислоты с мочой у пациентов с дефицитом витамина В12. Первые попытки досконально охарактеризовать ММА были предприняты в 1968 году, когда Розенберг и коллеги описали клинический случай, при котором у 8-месячного мальчика наблюдались метаболический ацидоз, задержка развития и необычная биохимическая триада — метилмалоновая ацидурия, длинноцепочечная кетонурия и интермиттирующая гиперглициемия, при этом пациент ответил на терапию витамином В12. Наблюдались также изменения уровня валина, изолейцина. Авторы предположили, что наблюдаемая клиническая картина вызвана нарушением синтеза кофермента AdoCbl.

Еще одна значимая веха в изучении ММА — это работа, проведенная в 1975 году, когда Махони и коллеги подразделили ММА на 4 формы в зависимости от способности синтезировать AdoCbl. Были охарактеризованы пациенты с дисфункцией метилмалонил-КоА мутазы и сохраненной способностью синтезировать как AdoCbl, так и MeCbl (mut);

пациенты с дефицитом синтеза как AdoCbl, так и MeCbl (cblC); пациенты с изолированным дефицитом AdoCbl (cblA), компенсирующимся в экстракте разрушенных клеток (т.е. связанным с нарушением транспорта в митохондрии на этапах образования AdoCbl), и пациенты с изолированным дефицитом AdoCbl, который сохранялся в экстракте разрушенных клеток (cblB). Наконец, в 1975 году Грейвел и коллеги подтвердили генетическую гетерогенность этих форм ММА.

Изолированные формы. Наиболее часто встречающаяся классическая форма ММА относится к так называемым изолированным формам заболевания (~60% случаев) и обусловлена дефицитом или нарушением функционирования митохондриального фермента метилмалонил-КоА мутаза, возникающем при наличии патогенных вариантов в гене *MMUT* (уникальный идентификатор гена — HGNC:7526; также ген ранее был известен как *MUT*). Как следствие, ферментативная активность метилмалонил-КоА мутаза может либо полностью отсутствовать (фенотип *mut0*), либо сохраняться лишь частично (фенотип *mut-*). Метилмалонил-КоА мутаза осуществляет изомеризацию метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА (рис. 1.1). Для работы этого фермента необходим его кофактор, аденозилкобаламин (AdoCbl). Пациенты с классической формой ММА, как правило, резистентны к терапии витамином В12: так, в данном случае развитие патологии связано с дисфункцией или снижением активности метилмалонил-КоА мутаза, а не со снижением уровня кофактора этого фермента. В редких случаях при этой форме ММА может встречаться и чувствительность к В12. Существуют также формы ММА, при которых нарушен метаболизм аденозилкобаламина (формы *cblA* или *cblB*). Для пациентов с такими формами ММА рекомендована терапия витамином В12. Эти формы ММА возникают из-за патогенных мутаций в генах *ММАА* и *ММАВ* (уникальные идентификаторы генов HGNC:18871 и HGNC:19331 соответственно).

Ген *ММАА* кодирует G-белок ММАА, а ген *ММАВ* — коб(І)аламин аденозилтрансферазу ММАВ. Участие этих двух белков необходимо для «загрузки» активного кофактора в фермент метилмалонил-КоА мутаза, при этом сначала неактивный коб(ІІ)аламин поступает на ММАВ, в ходе чего происходит гидролиз GTP (guanosine triphosphate), осуществляемый белком ММАА, а затем ММАВ превращает неактивный коб(ІІ)аламин в активный кофактор AdoCbl и загружает его в метилмалонил-КоА мутаза.

Помимо этого, существует форма ММА, вызванная снижением активности или дефицитом фермента метилмалонил-КоА эпимеразы, осуществляющей превращение D-метилмалонил-КоА в L-метилмалонил-КоА, к чему в свою очередь приводит наличие патогенных вариантов в кодирующем данный фермент гене *МСЕЕ* (уникальный идентифи-

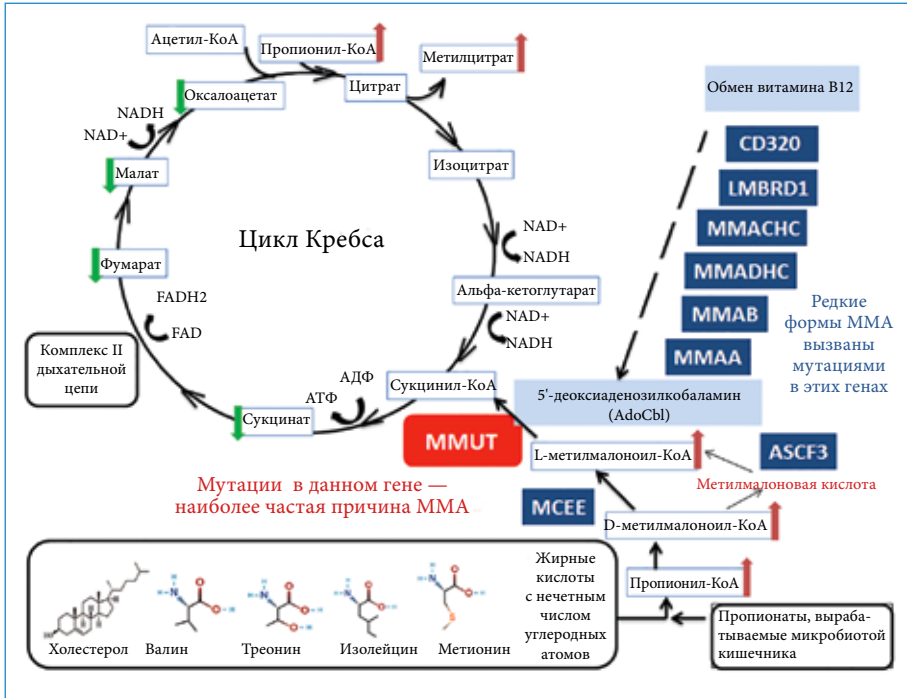


Рис. 1.1. Ключевые метаболические нарушения при метилмалоновой ацидемии/ацидурии: гены, вовлеченные в патогенез заболевания, и роль кодируемых ими белковых продуктов. Красные стрелки — повышенный уровень по сравнению с нормой, зеленые стрелки — пониженный уровень по сравнению с нормой.

катор гена *HGNC:16732*, также ген ранее был известен как *MCE*, *MMCE*, *GLOD2*, *MCEEHUMAN*). При такой форме MMA уровень витамина B12 в плазме крови не выходит за пределы нормальных величин, а заболевание протекает в более легкой форме по сравнению заболеванием, развивающемся при дисфункции или снижении активности метилмалонил-КоА мутаза, причиной чему — альтернативный неферментативный (т.е. протекающий без участия метилмалонил-КоА-эпимеразы) метаболический путь превращения пропионил-КоА в сукцинил-КоА. Наличие этого пути не приводит к полной компенсации патологии, так как накопление некоторых токсичных метаболитов у людей с мутациями в данном гене все же происходит, что и приводит к развитию относительно легкой формы MMA.

Еще одна крайне редкая форма MMA вызвана недостаточностью рецептора транскобаламина вследствие наличия патогенных вариантов в гене *CD320* (уникальный идентификатор гена *HGNC:16692*).

Наконец, существуют очень редкие формы ММА, к которым приводит истощение митохондриальной ДНК. Эти формы заболевания связаны с мутациями в генах *SUCLA2* и *SUCLG1* (уникальные идентификаторы гена HGNC:11448 и HGNC:11449), кодирующих митохондриальную бета-субъединицу сукцинат-КоА-лигазы (АДФ-образующую) и альфа-субъединицу сукцинат-КоА-лигазы (GDP/ADP-образующую). Однако такие заболевания отнесены к митохондриальным энцефалопатиям и, соответственно, для них рекомендована терапия, отличающаяся от терапии остальных форм ММА.

Форма, комбинирующая с гомоцистинурией. ММА, комбинирующая с гомоцистинурией, вызвана мутациями в гене *LMBRD1* (уникальный идентификатор гена HGNC:23038) при форме cblF, гене *MMADHC* (уникальный идентификатор гена HGNC:25221) при форме cblD и гене *MMACHC* (уникальный идентификатор гена HGNC:24525) при форме cblC. Белок, кодируемый геном *LMBRD1*, — это лизосомальный мембранный белок, предположительно, участвующий в транспорте и метаболизме кобаламина. Белок, кодируемый геном *MMADHC*, участвует в метаболизме и транспортировке кобаламина, регулирует биосинтез двух коферментов — метилкобаламина (MeCbl) и 5'-дезоксаденозилкобаламина (AdoCbl) и входит в состав многокомпонентного комплекса, в котором также есть белок, кодируемый геном *MMADHC*, и ферменты метионинсинтазоредуктаза и метионинсинтаза. Функция данного комплекса — процессинг кобаламина. Белок, кодируемый геном *MMACHC*, участвует в образовании AdoCbl или MeCbl, также взаимодействует с белком, кодируемым геном *MMADHC*. Этот белковый комплекс осуществляет транспорт данных кофакторов либо в митохондрии (AdoCbl), либо в цитоплазму (MeCbl).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., и др. Метилмалоновая ацидурия у детей: клинические рекомендации. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(4):258–271.
2. Куркина М.В., Байдакова Г.В., Захарова Е.Ю. Молекулярно-генетическая и биохимическая характеристика изолированной метилмалоновой ацидурии у российских пациентов. *Медицинская генетика*. 2016;15(9):17–28.
3. Бугун О.В., Мартынович Н.Н., Богоносова Г.П., и др. Наследственные болезни обмена: аминокислотопатии, органические ацидемии, дефекты митохондриального β -окисления. Краткий обзор. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(5):112–125.

4. Manoli I, Sloan JL, Venditti CP. *Isolated methylmalonic acidemia*. 2005 Aug 16 [Updated 2022 Sep 8]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
5. Жлоба А.А., Маевская Е.Г., Катышева Н.С. Метилмалоновая ацидемия и аминокислоты — источник метилмалоновой кислоты и интермедиатов цикла Кребса у лиц старшего возраста. *Клиническая геронтология*. 2012;18(5-6):35–39.
6. Маевская Е.Г., Жлоба А.А., Блашко Э.Л. Происхождение и лабораторная диагностика метилмалоновых ацидемий у взрослых. *Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова*. 2009;16(1):12–17.
7. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. *Биохимия человека*. Под ред. Л.М. Гинопдмана. Москва: Мир, 2009. 381 с.
8. Cocuzzo B, Kalirao S. Uncommonly missed diagnosis of methylmalonic acidemia (MMA) in adults and usefulness of testing for MMA in cases of seizures/neuropathy/weakness/ataxia. *Cureus*. 2023;15(10):e47577.
9. Chen T, Gao Y, Zhang S, et al. Methylmalonic acidemia: neurodevelopment and neuroimaging. *Front Neurosci*. 2023;17:1110942.

УЧЕБНЫЙ МОДУЛЬ К РАЗДЕЛУ 1

Возможна очная или заочная форма обучения. На изучение данного раздела, включая проверку знаний в течение **1 академического часа**, отводится **4 академических часа**. Академический час устанавливается продолжительностью **45 минут**. За каждый правильный ответ на вопрос теста обучающийся получает один балл. Оценка выставляется в соответствии с критериями и нормами оценки (см. Введение).

Вопросы для обсуждения и проверки знаний обучающихся

(Инструкция: внимательно прочитайте задания, выберите один правильный ответ)

1. ММА подразделяется

- А) на изолированную ММА и комбинированную ММА
- Б) изолейциновую ММА и ММА, комбинированную с гомоцисти-нурией
- В) ММА I, II и III степени тяжести
- Г) изолированную ММА и диффузную ММА

2. HGNC ID — это

- А) уникальный идентификатор протеина человека с высоким уровнем гликозилирования на N- и C-концевых участках (англ. Highly Glycosylated N-terminus and C-terminus protein Identifier)
- Б) уникальный идентификатор гена человека, утвержденный Комитетом номенклатуры Международной ассоциации по изучению генома человека (англ. Hugo Gene Nomenclature Committee Identifier)
- В) код генетической номенклатуры человека: вставка/делеция (англ. Human Genetic Nomenclature Code--Insertion/Deletion)
- Г) Комитет по генетике человека и диетотерапии при наследственных заболеваниях (англ. Human Genetics and Nutrition therapy Committee for Inherited Diseases)

3. ММА — заболевание

- А) генетически обусловленное, генетически гетерогенное
- Б) во всех случаях вызванное исключительно изменениями состава комменсальной микрофлоры кишечника человека и/или ее вытеснением патогенной микрофлорой
- В) развивающееся исключительно при избытке витамина В12 в рационе
- Г) неясного генеза

4. При ММА

- А) возрастает уровень метилмалонил-КоА, пропионил-КоА и снижается уровень малата, сукцината, сукцинил-КоА
- Б) снижается уровень метилмалонил-КоА, пропионил-КоА и возрастает уровень малата, сукцината, сукцинил-КоА
- В) полностью блокируется образование метилмалонил-КоА
- Г) полностью ингибируются все реакции цикла Кребса

5. Тип наследования ММА

- А) ММА не относится к генетически обусловленным заболеваниям
- Б) аутосомно-рецессивное наследование
- В) аутосомно-доминантное наследование
- Г) X-сцепленное рецессивное наследование

6. При ММА блокируется

- А) переход метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА
- Б) переход фумарата в малат
- В) перенос электронов комплексом II дыхательной цепи митохондрий
- Г) выработка вторичных метаболитов микрофлорой кишечника

7. Причина классической формы ММА — патогенные

- А) варианты («мутации») в гене *MMUT*
- Б) делеции в гене *DDEL*
- В) инсерции в гене *IINS*
- Г) микроорганизмы ротовой полости

8. При классической форме ММА

- А) терапия витамином В12 может оказаться неэффективной
- Б) необходима терапия валином, метионином, изолейцином, треонином
- В) необходима терапия витаминами В12 и С
- Г) категорически противопоказан прием каких-либо витаминов

9. При ММА, вызванной дефицитом фермента метилмалонил-КоА эписимеразы,

- А) происходит значительное снижение уровня витамина В12
- Б) происходит значительное возрастание уровня витамина В12
- В) наблюдаются резкие суточные и сезонные колебания уровня витамина В12, значительно выходящие за границы нормы
- Г) уровень витамина В12, как правило, не выходит за границы нормы

10. Метилмалонил-КоА эписимераза — это

- А) изомераза, т.е. фермент, катализирующий изомерные превращения в пределах одной молекулы
- Б) гидролаза, т.е. фермент, катализирующий реакции расщепления внутримолекулярных связей с участием воды (гидролитическое расщепление, гидролиз)
- В) нуклеаза (фосфодиэстераза), т.е. фермент, расщепляющий нуклеиновые кислоты до моно- и олигонуклеотидов
- Г) фермент, осуществляющий эпигенетическую модификацию гистонов в составе хроматина

11. Метилмалонил-КоА мутаза — это

- А) изомераза, т.е. фермент, катализирующий изомерные превращения в пределах одной молекулы
- Б) гидролаза, т.е. фермент, катализирующий реакции расщепления внутримолекулярных связей с участием воды (гидролитическое расщепление, гидролиз)
- В) в норме не имеет ферментативной активности
- Г) фермент, вовлеченный в репарацию ДНК, т.е. его дефицит приводит к возрастанию числа мутаций

12. Компаунд-гетерозиготное состояние — это

- А) гетерозиготность по двум разным патогенным аллелям одного гена
- Б) гетерозиготность не менее трех компаундов
- В) гетерозиготное состояние, впервые описанное Фрэнком Компаундом
- Г) то же самое, что и гетерезис

13. При дефиците метилмалонил-КоА эпимеразы ММА протекает

- А) в более тяжелой форме по сравнению с классической
- Б) в более легкой форме по сравнению с классической
- В) в более легкой форме у больных женского пола
- Г) в более легкой форме у больных мужского пола

14. Органические ацидемии/ацидурии — это

- А) расстройства, связанные с органическими кислотами (группа наследственных метаболических нарушений, возникающих из-за нарушения какого-либо этапа катаболизма аминокислот, жирных кислот, углеводов)
- Б) расстройства, связанные с неорганическими кислотами, выделяемыми в просвет желудка (группа наследственных метаболических нарушений, возникающих из-за нарушения работы клеток стенок желудка)
- В) расстройства, связанные с метаболизмом всех незаменимых аминокислот

15. Частота ММА в разных странах находится в диапазоне

- А) от 1:170 до 1:1250
- Б) от 1:17 000 до 1:125 000
- В) от 1:170 до 1:12 500
- Г) от 1:1 000 000 до 1:2 000 000

16. Тип наследования ММА

- А) сцепленное с полом
- Б) многофакторное, полигенное
- В) не сцепленное с полом
- Г) X-сцепленное рецессивное

17. При ММА в организме происходит

- А) патологическое накопление ряда органических кислот и изменения в их экскреции с мочой
- Б) патологическое накопление сфинголипидов
- В) патологическое накопление витамина В12
- Г) патологическое накопление ряда неорганических кислот (в частности, гиперпродукция соляной кислоты в желудке) и их экскреция с мочой

18. К предшественникам пропионатов относятся

- А) жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода
- Б) аминокислоты изолейцин, валин, треонин и метионин
- В) холестерин
- Г) все вышеперечисленное

19. Помимо ММА, к органическим ацидуриям/ацидемиям относятся

- А) изовалериановая ацидемия
- Б) глутаровая и пропионовая ацидемия
- В) недостаточность биотинидазы
- Г) все вышеперечисленное

20. ММА может манифестировать

- А) в первые 6 месяцев после рождения
- Б) в первые 5–6 лет жизни
- В) в пожилом возрасте (после 60 лет)
- Г) в любом возрасте

РАЗДЕЛ 2

ДИАГНОСТИКА МЕТИЛМАЛОНОВОЙ АЦИДЕМИИ/АЦИДУРИИ

2.1. Алгоритм диагностики

Диагностика ММА — сложный, многостадийный процесс, что обусловлено вариабельностью клинической картины ММА и отсутствием патогномичных клинических проявлений при манифестации заболевания.

Рекомендованная последовательность действий при диагностике и подборе терапии ММА представлена на рис. 2.1, детальное описание алгоритма диагностики ММА — на рис. 2.2.

Максимальная точность диагноза достигается при анализе родословной, анамнеза, клинических проявлений и использовании как биохимических, так и молекулярно-генетических методов диагностики.



Рис. 2.1. Схема последовательности действий при диагностике и подборе терапии метилмалоновой ацидемии/ацидурии (Источник: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., и др. Метилмалоновая ацидурия у детей: клинические рекомендации. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(4):258–271. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i4.1757>).



Рис. 2.2. Подробный алгоритм диагностики метилмалоновой ацидемии/ацидурии. ТМС — тандемная масс-спектрометрия; ГХ-МС — газовая хроматография-масс-спектрометрия; УЗИ — ультразвуковое исследование; КТ/МРТ — компьютерная/магнитно-резонансная томография.

Обследование, направленное на выявление ММА, необходимо проводить среди следующих групп:

- 1) дети, относящиеся к любой возрастной группе, с семейной историей ММА (в первую очередь сibsы пациента с ММА);
- 2) дети, у которых после непродолжительного (вплоть до нескольких суток) периода удовлетворительного состояния в первые недели или месяцы жизни развиваются следующие симптомы: отказ от еды, рвота, летаргия, гипотония, судороги, кетонурия, метаболический ацидоз вплоть до комы;
- 3) дети, относящиеся к любой возрастной группе, с повторяющимися приступами рвоты, постоянной гипотонией, вялостью, сонливостью, кетоацидозом;
- 4) дети, относящиеся к любой возрастной группе, с отставанием в психомоторном развитии, нарушением мышечного тонуса, эпилепсией.

Основные методы биохимического анализа при диагностике ММА — газовая хроматография/масс-спектрометрия органических кислот, тандемная масс-спектрометрия ацетилкарнитинов.

Основные методы медико-генетического анализа при диагностике ММА — секвенирование ДНК по методу Сэнгера и высокопроизводительное секвенирование.

2.2. Клиническая диагностика

Метилмалоновую ацидурию ввиду накопления в организме аномальных продуктов обмена относят к нарушениям метаболизма интоксикационного типа, поэтому при данном заболевании страдают практически все органы и системы.

Для диагностики заболевания у пациентов, не прошедших неонатальный скрининг, всегда необходимо тщательно собирать семейный анамнез, обращая внимание на случаи внезапной смерти детей в раннем возрасте, наличие в семье больного ММА.

Жалобы, с которыми обращаются к врачу: нарушения вскармливания (частые срыгивания/рвота, отказ от еды), изменения мышечного тонуса (гипо- или гипертонус), вялость, слабость после длительного голодания, сонливость, угнетение сознания, нарушения поведения (беспокойство, плаксивость, непроизвольные/насильственные движения), инсультоподобные эпизоды, судороги, внезапное ухудшение состояния на фоне полного здоровья или острые респираторные вирусные инфекции, острая/хроническая почечная недостаточность и др.

Клинические симптомы ММА неспецифичны и зависят от формы заболевания, сроков манифестации, частоты и тяжести метаболических

кризов и т.д. Наиболее злокачественным течением отличаются неонатальные формы заболевания, которые имеют острое начало, бурно развиваются, поражают центральную нервную систему и могут закончиться летальным исходом. Поздние формы характеризуются постепенным развитием симптомов. Основные симптомы острого и хронического течения ММА представлены в табл. 2.1.

Таблица 2.1.

Клинические симптомы при острой и хронической манифестации метилмалоновой ацидемии/ацидурии

Органы и системы	Клинические симптомы метилмалоновой ацидурии	
	Острый дебют	Хроническая манифестация
Общие проявления при рождении или в первые дни жизни	Неонатальный сепсис, нарушение терморегуляции, респираторный дистресс-синдром, гипервентиляция	Непостоянство клинических симптомов
Нервная система	Эпилептические приступы (на фоне прогрессирующего угнетения сознания) Инсультподобные эпизоды Прогрессирующее угнетение сознания от повышенной сонливости до комы, протекающее под маской энцефалита или лекарственной интоксикации	Мышечная гипотония Задержка интеллектуального развития Экстрапирамидные нарушения/дистония Эпилептические приступы Атрофия зрительных нервов Психиатрические нарушения (галлюцинации, психозы) Снижение слуха
Желудочно-кишечный тракт	Рвота, срыгивания, нарушение вскармливания, увеличение печени	Повторная рвота, сопровождающаяся кетоацидозом Нарушение пищевого поведения (анорексия) Задержка физического развития Хронические запоры Панкреатит
Сердечно-сосудистая система	Острая сердечная недостаточность (преимущественно на фоне кардиомиопатии) Аритмии	Кардиомиопатия Удлинение интервала QT на электрокардиограмме
Почки	-	Хроническая почечная недостаточность
Органы кроветворения	Нейтропения, панцитопения	Нейтропения, панцитопения Вторичный гемофагоцитарный синдром
Кожа	-	Дерматит

В случае наличия каких-либо симптомов, указывающих на возможность острого панкреатита, необходимо проверять уровни амилазы и липазы в сыворотке крови. К таким симптомам относятся рвота, боли в животе и отказ от еды.

Любое ухудшение неврологического состояния у пациента с ММА в метаболическом кризе должно быть немедленно устранено, поскольку риск инсульта выше в данной популяции пациентов. Компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выполняется при наличии любых неврологических признаков, указывающих на возможность инсульта. Изменения в базальных ганглиях, особенно в бледном шаре, характеризуют «метаболический инсульт» ММА.

У пациентов с ММА возможно также возникновение прогрессирующей почечной недостаточности из-за тубулоинтерстициальной нефропатии. Следует контролировать функцию почек у любого пациента с ММА в метаболическом кризе.

2.3. Лабораторная диагностика

В качестве биологического материала для анализа используют образцы мочи, плазму крови, высушенные на фильтровальной бумаге пятна крови.

Лабораторные данные, указывающие на ММА либо на пропионовую ацидемию, — это кетоны в моче; концентрация аммиака в крови более 150 мкг/дл у новорожденных, 70 мкг/дл у младенцев и 35–50 мкг/дл у детей старшего возраста и взрослых; низкий уровень бикарбоната — менее 22 ммоль/л у младенцев и менее 17 ммоль/л у новорожденных; содержание глюкозы в крови менее 40 мг/мл у детей грудного возраста и менее 60 мг/мл у детей; общее число нейтрофилов менее 1500/мм³.

К биохимическим анализам при ММА относят также определение в крови уровня изолейцина, валина, метионина и треонина, свободного карнитина (C0), ацетилкарнитина (C2), пропионилкарнитина (C3), метилмалонилкарнитина (C4DC) и выделения с мочой метилмалоновой, 3-гидроксипропионовой, 3-гидрокси-п-валериановой, метиллимонной кислот и пропионилглицина. Из аминокислот для дифференциальной диагностики информативной является концентрация общего гомоцистеина в крови и моче, при этом уровень глицина в крови и моче также может оказаться повышенным, но это не позволяет провести дифференциальную диагностику, так как повышение глицина наблюдают и при других заболеваниях обмена веществ. Уровень предшественников метилмалоновой кислоты, изолейцина, валина, метионина, треонина у ряда пациентов в крови может быть в пределах нормы. Кроме того, в крови детектируется повы-

шенная концентрация C3 и C4DC, а также повышение соотношения C3/C0 и C3/C2 при пониженных уровнях C0. В моче детектируется повышение уровня метилмалоновой кислоты, а также ряда других органических кислот и их метаболитов (табл. 2.2), таких как 2-метилглутаконовая, 3-кето-2-метилмасляная, метиллимонная кислоты, лактат, пируват, 3-гидроксипируват. Наиболее высокие уровни метилмалоновой кислоты характерны, как правило, для пациентов с патогенными вариантами в генах *MMUT* и *MMAA*. Определение уровня органических кислот в образцах мочи проводят с использованием метода газовой хроматографии/масс-спектрометрии, после чего подтверждение результатов анализа уровня метилмалоновой кислоты можно проводить простым качественным тестом.

Таблица 2.2.

Уровень метилмалоновой кислоты и ряда других метаболитов в моче при метилмалоновой ацидемии/ацидурии

Метаболиты	Концентрация в моче, ммоль/моль креатинина	
	метилмалоновая ацидурия	референсные значения
Метилмалоновая кислота	150–15500	0–2
3-Гидроксипропионовая кислота	20–2000	3–10
3-Гидроксивалериановая кислота	0–2	0–1200
Пропионилглицин	0–450	0–2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранова П.В. Органические ацидурии: основные принципы анализа органических кислот методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией: учебно-методическое пособие. Москва: Триумф, 2023. 80 с.
2. Мамедов И.С., Сухоруков В.С., Золкина И.В., и др. Оценка масс-спектрометрических показателей для дифференциальной диагностики наследственных нарушений обмена органических кислот у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(1):61–67.
3. Xiao W, Niu QQ, Sun ZY, et al. Efficient mass spectrometric characterization and classification of methylmalonic aciduria subtypes through urinary and blood metabolic profiles fusion. *Microchem J*. 2022;181:107754.
4. Байдакова Г.В., Иванова Т.А., Захарова Е.Ю., Кокорина О.С. Роль тандемной масс-спектрометрии в диагностике наследственных болезней обмена веществ. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2018;5(3):96–105.

УЧЕБНЫЙ МОДУЛЬ К РАЗДЕЛУ 2

Возможна очная или заочная форма обучения. На изучение данного раздела, включая проверку знаний в течение **1 академического часа**, отводится **3 академических часа**. Академический час устанавливается продолжительностью **45 минут**. За каждый правильный ответ на вопрос теста обучающийся получает один балл.

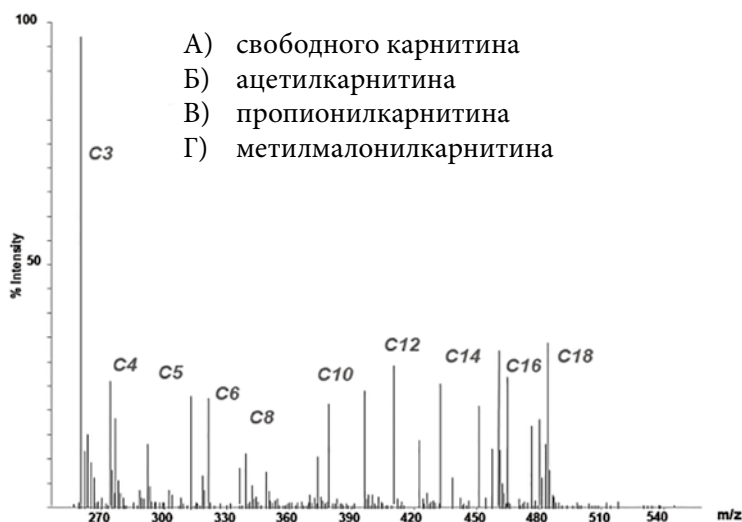
Вопросы для обсуждения и проверки знаний обучающихся

(Инструкция: внимательно прочитайте задания, выберите один правильный ответ)

1. Уровень изолейцина, валина, метионина, треонина (аминокислот-предшественников метилмалоновой кислоты) в крови

- А) у ряда пациентов с ММА может быть в пределах нормы
- Б) у всех пациентов с ММА всегда в пределах нормы
- В) у всех пациентов с ММА всегда повышены
- Г) у всех пациентов с ММА всегда понижены

2. На данной хроматограмме у пациента с ММА повышен уровень



- 3. Соотношение C3/C0 и C3/C2 в крови при ММА**
- А) повышено
 - Б) понижено
 - В) не отличается от нормы
 - Г) подвержено резким суточным и сезонным колебаниям
- 4. Уровень 3-гидроксивалериановой кислоты в моче у пациентов с ММА по сравнению с референсными значениями**
- А) как правило, повышен
 - Б) как правило, понижен
 - В) подвержен резким суточным и сезонным колебаниям
 - Г) не меняется
- 5. Свободный карнитин обозначается**
- А) C0
 - Б) C2
 - В) C3
 - Г) C4DC
- 6. Ацетилкарнитин обозначается**
- А) C0
 - Б) C2
 - В) C3
 - Г) C4DC
- 7. Метилмалонилкарнитин обозначается**
- А) C0
 - Б) C2
 - В) C3
 - Г) C4DC
- 8. При определении уровня аминокислот для дифференциальной диагностики ММА информативна концентрация**
- А) общего гомоцистеина в крови и моче
 - Б) триптофана и аргинина в слюне
 - В) метионина в бронхоальвеолярном лаваже
 - Г) аланина и валина в моче
- 9. При ММА уровень глицина в крови и моче**
- А) может оказаться повышенным
 - Б) всегда повышен

- В) всегда понижен
- Г) никогда не отличается от референсных значений

10. Общие проявления ММА при рождении или в первые дни жизни при остром дебюте

- А) неонатальный сепсис, нарушение терморегуляции, респираторный дистресс-синдром, гипервентиляция
- Б) пожелтение кожи и белков глаз, вздутие живота как следствие асцита
- В) постоянная жажда, увеличенный объем мочеиспусканий, резкое увеличение веса
- Г) частый сухой кашель, одышка, резкое потоотделение

11. При подозрении на ММА у пациентов, не прошедших неонатальный скрининг, в первую очередь необходимо провести анализ

- А) органических кислот мочи
- Б) аминокислот и ацилкарнитинов в сухом пятне крови
- В) кислотно-щелочного состояния
- Г) всего вышеперечисленного

12. Уровень 3-гидроксипропионовой кислоты при ММА (в ммоль/моль креатинина)

- А) 20 000–30 000 при референсных значениях 3–10
- Б) 20–2000 при референсных значениях 3–10
- В) 3–10 при референсных значениях 20–2000
- Г) <3 при референсных значениях 20 000–30 000

13. В качестве биологического материала для анализа при диагностике ММА используют

- А) образцы мочи, плазму крови, высушенные на фильтровальной бумаге пятна крови
- Б) соскоб буккального эпителия
- В) образцы мочи и кала
- Г) бронхоальвеолярный лаваж

14. При ММА уровень органических кислот в образцах мочи проводят с использованием

- А) тонкослойной бумажной хроматографии
- Б) газовой хроматографии/масс-спектрометрии
- В) спектроскопии кругового (циркулярного) дихроизма
- Г) капиллярного электрофореза

15. Наиболее высокие уровни метилмалоновой кислоты характерны, как правило, для пациентов

- А) старшего возраста
- Б) с сопутствующими заболеваниями опорно-двигательной системы
- В) с патогенными вариантами в гене *LMBRD1*
- Г) с патогенными вариантами в генах *MMUT* и *MMAA*

16. При хронической манифестации ММА возможны

- А) психиатрические нарушения (галлюцинации, психозы)
- Б) атрофия зрительных нервов
- В) хроническая почечная недостаточность
- Г) все вышеперечисленное

17. ММА относится к нарушениям метаболизма

- А) интоксикационного типа
- Б) накопления
- В) нейромышечным
- Г) аутоиммунным

18. Жалобы, с которыми родители пациента с ММА или он сам обращаются к врачу

- А) частые срыгивания/рвота
- Б) отказ от еды
- В) слабость после длительного голодания
- Г) все вышеперечисленное

19. Для неонатальной формы ММА характерно

- А) острое начало при рождении или в первые дни жизни
- Б) медленное развитие симптомов
- В) поздняя манифестация
- Г) отсутствие симптомов

20. Наиболее опасным симптомом при метаболическом кризе со стороны желудочно-кишечного тракта при ММА является

- А) панкреатит
- Б) гастрит
- В) стоматит
- Г) колит

РАЗДЕЛ 3

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ МЕТИЛМАЛОНОВОЙ АЦИДУРИИ/АЦИДЕМИИ

ДНК-диагностика — методический подход, позволяющий диагностировать заболевание на основе анализа нуклеотидной последовательности ДНК. ММА — наследственное заболевание, для которого выявлены гены, патогенные варианты которых являются первопричиной развития данной патологии (см. рис. 1.1). Именно поэтому молекулярно-генетический анализ входит в методологический арсенал при диагностике ММА и подборе лечения. Цель такой диагностики — выявление патогенных вариантов в этих генах.

3.1. Мутации: понятие, классификация

Мутация (от лат. *mutatio* — изменение, перемена) — изменение нуклеотидной последовательности ДНК, отличное от референсной (эта-

лонной) последовательности. Референсные последовательности ДНК можно найти на интернет-ресурсах https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index или <https://genome.ucsc.edu/>.

Появление мутаций и их элиминация (репарация, от англ. *reparation* — починка), т.е. обнаружение появившихся в последовательности ДНК мутаций соответствующими ферментами и «починка» такой последовательности, — постоянный естественный процесс. Причиной возникновения мутаций могут быть ошибки ферментов, осуществляющих репликацию ДНК или ее репарацию; дефицит или сниженная активность ферментов, участвующих в репарации; воздействие мутагенов; случайное встраивание в геном человека некоторых вирусов; ошибки рекомбинации и т.д. В зависимости от типа мутации и того, где она локализована, последствия ее появления в геноме могут быть различны — от полезных (мутация, которая приводит к появлению полезного признака, например, делает клетки невосприимчивыми к какому-либо вирусу, делает возможным усвоение лактозы взрослыми, увеличивает число резервных копий критически важного гена, делает белок более стабильным и т.д.) до вредных, зачастую катастрофических (летальные варианты, приводящие к гибели плода, патогенные варианты, приводящие к развитию патологии, и т.д.). Вредные мутации не всегда связаны с потерей функции кодируемого белка: так, многие онкогенные мутации приводят к возникновению белка, который всегда находится в активной форме. Распределение мутаций в геноме не случайно, и существуют «горячие точки» возникновения мутаций.

Существует несколько классификаций мутаций:

1) по происхождению:

- герминальные, т.е. локализованные в герминальных клетках (унаследованные от родителей, которые являются носителями данной мутации во всех, не только герминальных, но и соматических клетках, или возникшие у родителей *de novo* в ходе гаметогенеза);
- соматические, т.е. возникающие в соматической клетке человека и присутствующие только в этой клетке и ее дочерних клетках, образующихся в результате ее деления;

2) по размеру нуклеотидной последовательности, измененной в результате мутации:

- точечная или точковая, т.е. затрагивающая один нуклеотид;
- генная, т.е. мутация, затрагивающая часть гена;
- хромосомная, вызывающая хромосомные перестройки, такие как хромосомные инверсии, транслокации, масштабные делеции, дупликации, фрагментации;
- геномная, т.е. меняющая число хромосом;

3) по типу изменения нуклеотидной последовательности:

- инсерция (однонуклеотидная или полинуклеотидная вставка);
- делеция (вырезание одного или нескольких нуклеотидов из сиквенса);
- однонуклеотидная или полинуклеотидная замена (замена нуклеотидного сиквенса на другой);

4) если точечная мутация локализована в гене, то по типу изменений, вызванных в белке, кодируемым данным геном:

- синонимичные замены нуклеотидов, не приводящие к замене аминокислот в белке;
- миссенс-мутации, приводящие к замене одной аминокислоты на другую;
- нонсенс-мутации, приводящие к замене кодона, кодирующего аминокислоту, на стоп-кодон;
- инсерции или делеции без сдвига рамки считывания, т.е. кратные трем нуклеотидам;
- мутации со сдвигом рамки считывания, т.е. изменяющие число нуклеотидов в последовательности, причем эти изменения не кратны трем нуклеотидам;
- мутации участков (сайтов) сплайсинга, т.е. приводящие к нарушению существующих или появлению новых участков сплайсинга.

Мутации, расположенные вне гена или в его некодирующих участках, также могут влиять на фенотип и особенности патогенеза заболевания. В частности, при расположении в интронах они могут влиять на сплайсинг мРНК (такое влияние, например, оказывает патогенный вариант с.2125-2А>G в гене *MMUT*). Мутации также могут располагаться в промоторе гена — области, с которой связываются транскрипционные факторы, регулирующие экспрессию гена, и РНК-полимераза, синтезирующая мРНК на матрице ДНК. Кроме того, в области, предшествующей гену, часто располагаются «СрG островки» метилирования — участки с многочисленными динуклеотидными последовательностями типа цитозин-гуанозин (СрG). Метилирование цитозина в таких последовательностях, как правило, подавляет транскрипцию гена. Таким образом, изменение последовательности нуклеотидов в промоторной области может влиять на уровень экспрессии гена и, соответственно, на уровень белка, который кодируется данным геном.

Эпимутации, т.е. стабильные изменения паттерна метилирования определенных СрG без изменения нуклеотидной последовательности, также могут вносить вклад в патогенез ММА. Так, у пациента с ММА, комбинированной с гомоцистинурией, в компаунд-гетерозиготном состоянии с патогенным вариантом в гене *MMASHC* была выявлена эпимутация, представляющая собой гиперметилюрова-

ние 34 СрG в промоторе и первом экзоне данного гена и приводящая к подавлению его экспрессии. В ряде случаев изменения нуклеотидной последовательности гена, приводящие к изменениям в нетранслируемой области мРНК (т.е. области, расположенной после стоп-кодона), влияют на ее стабильность. Наконец, с некодирующих областей гена могут транскрибироваться регуляторные РНК, также влияющие на фенотип.

В медицинской генетике и молекулярно-генетической диагностике мутации принято называть вариантами нуклеотидной последовательности, генетическими вариантами, вариантными аллелями. (В дальнейшем при описании молекулярно-генетических причин развития ММА в данном учебно-методическом пособии мы будем использовать термин «вариант»).

Номенклатура вариантов нуклеотидных последовательностей в геноме установлена Международным обществом по вариантам в геноме человека (от англ. Human Genome Variation Society, HGVS; <http://varnomen.hgvs.org/>). Вариант чаще всего обозначают порядковым номером, соответствующим номеру вариантного аллеля в кодирующей ДНК (кДНК, англ. coding DNA). В таком случае идентификатор варианта начинается с буквы «с»: например, вариант с.322C>T в гене *MMUT*, замена C>T в положении 322 кДНК. Делеция обозначается как «del» (от англ. deletion): например, с.592_595del мутация в гене *ММАА*. Вставка (инсерция) обозначается как «ins» (от англ. insertion): например, с.729_730insТТ, вставка ТТ в гене *MMUT*. Возможно также обозначение дупликации как «dup» (от англ. duplication): например, с.360dup в гене *MMUT*, описанная у пациентов с ММА с недостаточностью метилмалонил-КоА-мутазы. Вариант может обозначаться также номером позиции в аминокислотной последовательности, которую кодирует данный ген, и которая меняется в результате мутации. Такой номер сопровождается трехбуквенным или однобуквенным кодом, обозначающим аминокислоту в референсной белковой последовательности и в последовательности, образующейся в случае вариантного аллеля. В таком случае уникальный идентификатор варианта начинается с буквы «р», обозначающей, что речь идет о белке (от англ. protein): например, р.R108С, замена аргинина на цистеин в позиции 108 полипептидной цепи гена *MMUT*. Появление стоп-кодона в случае нонсенс-варианта обозначается звездочкой: например, вариант р.R143* гена *ММАА*, приводящий к появлению стоп-кодона вместо кодона, кодирующего аргинин. Наконец, вариант со сдвигом рамки считывания обозначается как «fs» (от англ. frame shift — сдвиг рамки): например, вариант с.360dup в гене *MMUT* приводит к сдвигу рамки считывания и может обозначаться р.Lys121fs.

Информацию об описанных на данный момент нуклеотидных вариантах содержат следующие базы данных информационной сети Интернет:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>;
- <http://browser.1000genomes.org/index.html>;
- <http://evs.gs.washington.edu/EVS/>;
- <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>;
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>.

Генетический вариант может быть (1) патогенным; (2) вероятно (предположительно) патогенным; (3) неопределенной клинической значимости (англ. Variant of Uncertain Significance, VUS), т.е. таким, информации о котором недостаточно для того, чтобы сделать какие-либо выводы о клинической значимости; (4) вероятно (предположительно) доброкачественным (непатогенным); (5) непатогенным (доброкачественным), ранее описанным как полиморфизм с высокими частотами вариантного аллеля в популяциях.

Патогенность или отсутствие таковой для каждого варианта постоянно пересматривается. Для предсказания патогенности точечных вариантов можно использовать следующие программы:

- MutPred (<http://mutpred.mutdb.org/>);
- FATHMM (<http://fathmm.biocompute.org.uk/>);
- SIFT (<http://sift.jcvi.org/>);
- MutationTaster (<http://www.mutationtaster.org/>);
- PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>).

Необходимо также опираться на ранее опубликованные данные. Как правило, варианты, приводящие к сдвигу рамки считывания, влияющие на сплайсинг, протяженные инсерции или делеции, а также нонсенс-варианты, относятся к патогенным. Варианты, приводящие к аминокислотной замене, с большей вероятностью окажутся патогенными, если они расположены в активном центре фермента, влияют на его фолдинг (третичную структуру), находятся в участках, с которыми связываются кофакторы или другие биомолекулы, взаимодействие с которыми влияет на функции белка. Также с большей вероятностью вариант окажется патогенным, если вызванная им замена аминокислоты приводит к изменению участка, участвующего в «созревании» или «активации» белка (т.е. его протеолизе или посттрансляционной модификации, приводящей к образованию зрелой или активированной формы), его деградации (такая замена может приводить к патогенному накоплению белка). Аминокислотная замена на аминокислоту, значительно отличающуюся по биохимическим показателям (заряд боковой цепи, ее длина и т.д.) от аминокислоты в референсной последовательности, с большей вероятностью окажется патогенной. Важно понимать, что оценку патогенности

с помощью этих программ нельзя рассматривать как однозначное доказательство патогенности варианта.

Для предсказания сайтов сплайсинга, оценки влияния варианта на этот сайт и его расположения относительно сайта можно использовать следующие программы:

- NNSplice (http://www.fruitfly.org/seq_tools/splice.html);
- GeneSplicer (<http://ccb.jhu.edu/software/genesplicer/>);
- NetGene2 (<http://www.cbs.dtu.dk/services/NetGene2/>);
- Human Splicing Finder (<http://www.umd.be/HSF/>);
- FSPLICE (<http://www.softberry.com/berry.phtml?>).

3.2. Некоторые методы обнаружения патогенных вариантов в гене

Методов, позволяющих обнаружить патогенные варианты в гене, довольно много. Классический метод — это секвенирование по Сэнгеру, также известный как метод «обрыва цепи». В основе этого метода лежит ферментативный синтез комплементарной цепи ДНК на односторонней матрице ДНК с использованием реакционных смесей, в состав которой входят как дезоксинуклеотидтрифосфаты (dATP, dTTP, dCTP, dGTP), так и меченные дидезоксинуклеотидтрифосфаты (ddATP, ddTTP, ddCTP, ddGTP). При встраивании такого дидезоксинуклеотидтрифосфата в синтезируемую цепь ДНК происходит «обрыв цепи», так как дальнейшая реакция полимеризации становится невозможной.

Продукты реакции анализируются капиллярным электрофорезом, при котором происходит разделение продуктов реакции полимеризации по длине, при этом детекция пиков, соответствующих прохождению того или иного продукта реакции с меченым дидезоксинуклеотидтрифосфатом мимо окна детекции камеры прибора, позволяет составить электрофореграмму (рис. 3.1), определяющую сиквенс анализируемого участка.

В настоящее время для медико-генетической диагностики широко применяют также метод высокопроизводительного секвенирования (англ. next generation sequencing, NGS), который позволяет за один рабочий цикл секвенировать множество коротких последовательностей (англ. reads — прочтений), перекрывающих последовательности нескольких генов, входящих в состав тестируемой генной панели. Таким образом, при использовании высокопроизводительного секвенирования можно в короткий срок определить последовательности всех генов, которые могут приводить к развитию ММА.

В медицинской генетике при диагностике наследственных заболеваний принято проводить генетический анализ не только пробанда (см. список терминов), но и ближайших родственников пробанда.

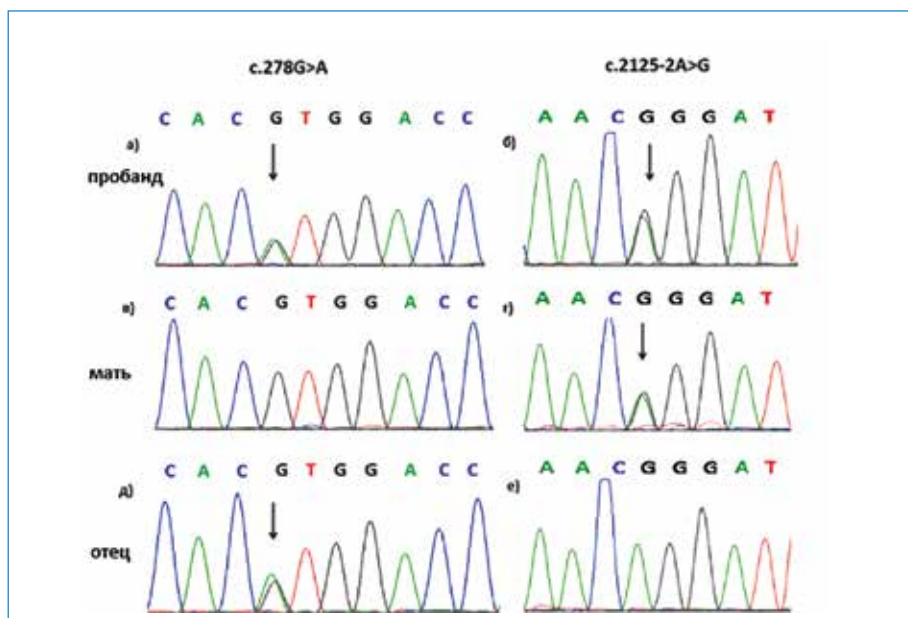


Рис. 3.1. Результат секвенирования по Сэнгеру, выявившего у пробанда патогенные варианты гена *MMUT* в компаунд-гетерозиготном состоянии и определившего их наследование. Референсная последовательность гена указана над электрофореграммой (модифицировано из [X. Zhang и др., 2024] по лицензии Creative Commons: creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0).

3.3. Наиболее частые молекулярно-генетические причины развития метилмалоновой ацидемии/ацидурии в различных популяционных группах

Ген *MMUT* расположен в локусе 6p21 на коротком плече хромосомы 6. Это наиболее изученный ген в контексте ММА. Ген *MMUT* состоит из 13 экзонов. К настоящему времени описано более 250 патогенных вариантов данного гена, приводящих к развитию ММА: в основном это миссенс-мутации, т.е. мутации в кодирующей последовательности гена, приводящие к замене одного функционального кодона на другой и, следовательно, замене одной аминокислоты в полипептидной цепи на другую. Частота и спектр этих патогенных вариантов различны в разных этносах и расах: например, в Испании преобладает (60%) вариант p.R108C (с.322C>T), в других популяциях Европы часто (19%)

встречается вариант p.N219Y (с.655A>T); варианты с.349G>T (p.E117X), с.385+5G>A (IVS2+5G>A), с.1106G>A (p.R369H), с.1481T>A (p.L494X) и с.2179C>T (p.R727X) преобладают в Японии; у африканцев и пациентов африканского происхождения часто встречается вариант с.2150G>T (p.G717V); в Китае наиболее распространены варианты с.729_730insTT (p.D244Lfs*39), с.1106G>A (p.R369H), с.323G>A (p.R108H) и с.1107dupT (p.T370Yfs*22); у латиноамериканцев часто встречаются варианты с.322C>T (p.R108C); варианты с.1863A>T (p.K621N), с.1943G>A (p.G648D) и с.1889G>A (p.G630E) распространены в Индии. Описаны варианты, находящиеся в области сайтов сплайсинга: например, с.2125-2A>G, расположенный в акцепторном сайте сплайсинга в интроне 12 гена *MMUT*. При поиске вариантов, связанных с чувствительностью или резистентностью к витамину B12, в недавнем исследовании на китайской популяции было показано, что у пациентов, не отвечающих на терапию витамином B12, как правило, встречаются варианты, приводящие к сдвигу рамки считывания, или нонсенс-варианты, например p.S23*, p.Q35*, p.K121*, p.G133Vfs*6, p.K210*, p.D244Lfs*39 (один из наиболее распространенных в Китае), p.H252Qfs*6, p.G454Efs*6, p.R467*, с.R511*, p.E593*, p.V704* и p.R727*.

Фермент метилмалонил-КоА-мутаза — это гомодимер, образованный двумя полипептидными цепями по 750 аминокислот. N-концевой и C-концевой домены фермента связывают AdoCbl и соединены между собой линкерным участком, который кодируется в основном экзонами 8–10. Данный участок не образует активного центра фермента, но необходим для взаимодействия с коферментом, что может объяснить тот факт, почему варианты p.R532H, p.L537Q, p.G544E и p.A555T, расположенные в данной области, ассоциированы с чувствительностью к витамину B12. В то же время патогенные варианты у пациентов, не реагирующих на терапию витамином B12, как правило, располагаются в N-концевой области фермента и приводят к изменениям в области активного сайта. Вариант p.M1T расположен в инициаторном кодоне, что приводит к сдвигу точки инициации трансляции и синтезу укороченного на 78 аминокислот белка. Кроме того, этот вариант находится в сигнальной последовательности митохондриальной локализации. В Российской Федерации, согласно работе, проведенной еще в 2016 году, наиболее часто встречающимся оказался вариант p.N219Y (с.655A>T), чья частота была близкой к ранее описанной в Европе.

Ген *ММАА* расположен в хромосомной области 4q31.1-q31.2, состоит из 7 экзонов. К патогенным вариантам, обнаруженным у пациентов с ММА, относятся, например, варианты с.592_595delACTG (p.T198Sfs*6), с.433C>T (p.R143*) и с.266T>C (p.L89P) данного гена.

Ген *ММАВ* расположен в хромосомной области 12q24.11, в нем 9 экзонов. Из патогенных вариантов данного гена, связанных с ММА,

описаны как варианты, приводящие к аминокислотным заменам, так и другие: например, у новорожденного с ММА был описан патогенный вариант с.557G>A, р.R186Q гена *ММАВ*, болезнь сопровождалась ранним метаболическим кризом и привела к смерти в неонатальном периоде. Выявлен вариант с.584G>A, р.R195H, приводящий к изменению в сайте сплайсинга и вырезанию экзона 7 при процессинге мРНК.

Ген *МСЕЕ* расположен в хромосомной области 2p13.3, в нем 4 экзона. Описаны множественные патогенные варианты в данном гене, из них наиболее распространен нонсенс-вариант с.139C>T (р.R47*). Кроме того, у пациентов с ММА описаны патогенные варианты, приводящие к замене аминокислоты в полипептидной цепи: например, р.I53R, р.K60G, р.R143C. Считается, что р.I53R приводит к нарушению фолдинга (т.е. образования правильной третичной структуры) данного белка и, как следствие, потере ферментативной активности. Показано, что патогенный вариант с.379-644A>G данного гена влияет на сплайсинг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Куркина М.В., Байдакова Г.В., Захарова Е.Ю. Молекулярно-генетическая и биохимическая характеристика изолированной метилмалоновой ацидурии у российских пациентов. *Медицинская генетика*. 2016;15(9):17–28.
2. Yu Y, Shuai R, Liang L, et al. Different mutations in the *MMUT* gene are associated with the effect of vitamin B12 in a cohort of 266 Chinese patients with mut-type methylmalonic acidemia: a retrospective study. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;9(11):e1822.
3. Waters PJ, Thuriot F, Clarke JT, et al. Methylmalonyl-coA epimerase deficiency: a new case, with an acute metabolic presentation and an intronic splicing mutation in the *MCEE* gene. *Mol Gen Metab Rep*. 2016;9:19–24.
4. Maryami F, Rismani E, Davoudi-Dehaghani E, et al. Identifying and predicting the pathogenic effects of a novel variant inducing severe early onset MMA: a bioinformatics approach. *Hereditas*. 2023;160:25.
5. Баранов В.С., Иващенко Т.Э. Мутации: классификация, номенклатура, механизмы возникновения, методы диагностики. В кн.: Асеев М.В., Бабенко О.В., Баранов В.С., и др. *Геномика — медицине*. Москва: Академкнига, 2005. Р. 40–73.
6. Гинтер Е.К. *Медицинская генетика: учебник*. Москва: Медицина, 2003. 448 с.
7. Бугун О.В., Богоносова Г.П., Астахова Т.А., и др. Клиническое течение метилмалоновой ацидурии у sibсов: два клинических случая. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(2):96–103.

8. Zhang X, Xu X, Shu J, et al. A novel MMUT splicing variant causing mild methylmalonic acidemia phenotype. *Heliyon*. 2024;10(5):e26912.
9. Zhang C, Wang X, Hao S, et al. Mutation analysis, treatment and prenatal diagnosis of Chinese cases of methylmalonic acidemia. *Sci Rep*. 2020;10(1):12509.
10. Zhang X, Chen Q, Song Y, et al. Epimutation of MMACHC compound to a genetic mutation in cblC cases. *Mol Genet Genom Med*. 2021;9(6):e1625.
11. Forny P, Plessl T, Frei C, et al. Spectrum and characterization of bi-allelic variants in MMAB causing cblB-type methylmalonic aciduria. *Hum Genet*. 2022;141(7):1253–1267.

УЧЕБНЫЙ МОДУЛЬ К РАЗДЕЛУ 3

Вопросы данного учебного модуля направлены не только на оценку запоминания изложенной в разделе информации, но и на оценку способности обучающегося к анализу усвоенной информации, умению применять полученные знания для выдвижения обоснованных гипотез и, как следствие, способности к интерпретации данных, полученных в результате медико-генетического анализа.

Напишите аргументированный развернутый ответ на вопросы 1, 2 (на выполнение данного задания дается 20 минут)

1. Варианты, расположенные вне кодирующей области гена, могут влиять на транскрипцию и трансляцию кодируемой(ых) данным геном мРНК. Обсудите возможные механизмы такого влияния.
2. Какие варианты в гене с меньшей вероятностью окажутся патогенными, а какие — с большей?

(Инструкция: внимательно прочитайте следующие вопросы, выберите один правильный ответ.

На выполнение данного задания дается 25 минут)

1. Сплайсинг — это

- А) то же, что и рестрикция, т.е. ферментативное «разрезание» последовательности ДНК по определенным сайтам (от англ. slicing — нарезание на ломтики)
- Б) метод детекции однонуклеотидного полиморфизма (от англ. single polymorphism isolating)
- В) процесс вырезания из молекулы мРНК интронов и соединение экзонов с образованием «зрелой» мРНК (от англ. splice — склеивать, сращивать, сплетать)
- Г) Роберт-Альберт Сплайсинг, ученый биохимик, в 1936 году номинирован на Нобелевскую премию за работы, посвященные изучению молекулярных механизмов мутагенеза

2. Референсные последовательности гена

- А) можно найти на интернет-ресурсах, например https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index
- Б) необходимо определять высокопроизводительным секвенированием для каждого пациента
- В) необходимо определять методом полимеразной цепной реакции для каждого пациента
- Г) всегда прилагаются на электронных носителях в комплекте со сформированными панелями генов для высокопроизводительного секвенирования

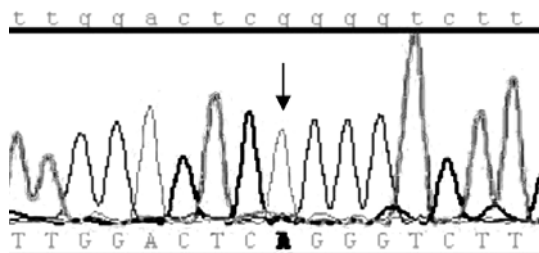
3. С точки зрения медицинской генетики, вариантный аллель может быть

- А) патогенным, вероятно патогенным, неопределенной клинической значимости, вероятно непатогенным и непатогенным
- Б) патогенным, условно патогенным, нейтральным, условно непатогенным и непатогенным
- В) патогенным, нейтральным, благоприятным, незаменимым
- Г) мутантным, немутантным, репарированным

4. Вариант с.322С>Т в гене *MMUT* – это

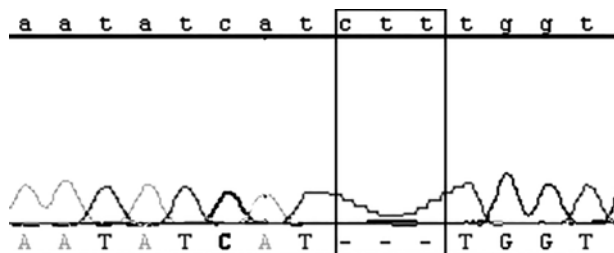
- А) замена С на Т в положении 322 кДНК гена *MMUT*
- Б) замена 322 С на один Т
- В) вариант, при котором в кДНК гена *MMUT* в 322 раза больше С, чем Т
- Г) замена Т на С в положении 322 кДНК гена *MMUT*

5. Стрелкой на секвенограмме обозначен нуклеотидный вариант. Вверху обозначена референсная последовательность, внизу — прочитанная. Назовите нуклеотидную замену.



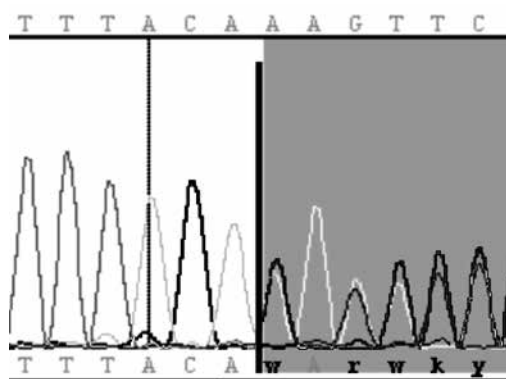
- А) G>A в гомо-/гемизиготном состоянии
- Б) G>A в гетерозиготном состоянии
- В) A>G в гомо-/гемизиготном состоянии
- Г) A>G в гетерозиготном состоянии

6. Окошком на секвенограмме обозначен нуклеотидный вариант. Вверху обозначена референсная последовательность, внизу — прочитанная. Назовите нуклеотидную замену.



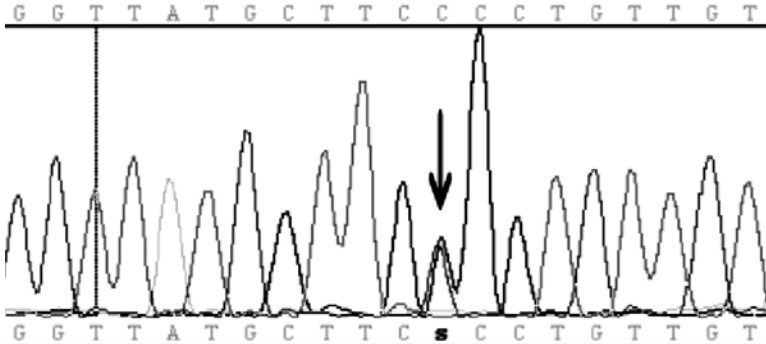
- А) С>Т в гомо-/гемизиготном состоянии
- Б) delСТТ в гетерозиготном состоянии
- В) insСТТ в гомо-/гемизиготном состоянии
- Г) delСТТ в гомо-/гемизиготном состоянии

7. На секвенограмме после черной горизонтальной полосы находится нуклеотидный вариант. Вверху обозначена референсная последовательность, внизу — прочитанная. Назовите нуклеотидную замену, если символом «w» обозначают нуклеотид, который может быть как аденином, так и тиминном, «r» — гуанином и аденином, «k» — гуанином и тиминном, «y» — цитозином и тиминном.



- А) А>Т в гомо-/гемизиготном состоянии
- Б) insТА в гетерозиготном состоянии
- В) insТТ в гетерозиготном состоянии
- Г) delА в гетерозиготном состоянии

8. Стрелкой на секвенограмме обозначен нуклеотидный вариант. Вверху обозначена референсная последовательность, внизу — прочитанная. Назовите нуклеотидную замену, если символом «S» обозначают нуклеотид, который может быть как гуанином, так и цитозином.



- А) G>C в гетерозиготном состоянии
 Б) G>C в гомо-/гемизиготном состоянии
 В) C>G в гомо-/гемизиготном состоянии
 Г) C>G в гетерозиготном состоянии
9. При секвенировании по Сэнгеру «обрыв цепи» происходит после включения в цепь меченого дидезоксинуклеотидтрифосфата, так как
- А) в нем отсутствует 3'-гидроксильная группа, а это значит, что дальнейшая полимеризация ДНК невозможна
 Б) пришитая к нему радиоактивная метка ингибирует фермент ДНК полимеразу
 В) он нестабилен и сразу распадается, что и детектируется камерой детекции секвенатора
 Г) оператор секвенатора сразу останавливает реакцию после добавления меченого дидезоксинуклеотидтрифосфата в реакционную смесь
10. Промоторная область гена – это
- А) совокупность всех экзонов гена
 Б) (от англ. promote — продвигать, способствовать) область, предшествующая гену, с которой связываются транскрипционные факторы, регулирующие экспрессию гена, и РНК-полимераза, синтезирующая мРНК на матрице ДНК

- В) (от англ. promote — продвигать, способствовать) участки, в которых расположены патогенные варианты, вызывающие ММА
- Г) (от англ. pro — предшествовать, motoneurons — мотонейроны) участки, гиперметилованные в клетках-предшественниках мотонейронов при ММА

11. Пробанд – это

- А) (от англ. pro — предшествовать, band — полоса) полоса на белковом электрофореze, соответствующая не процессированному белку-предшественнику
- Б) (от лат. probare — экзаменовать, испытывать) индивид, предположительно являющийся носителем патогенных вариантов или болеющий генетическим заболеванием, с которого начинают молекулярно-генетический анализ и составление родословной для изучения особенностей наследования данного заболевания
- В) метод молекулярно-генетической диагностики с использованием олигонуклеотидных проб, меченных флуорофором и гасителем
- Г) метод выделения ДНК из сухих пятен крови, разработанный генетиком Ильей Евгеньевичем Пробандом (так называемый метод Пробанда, или сокращенно Пробанд)

12. Гены *MMUT*, *MCEE*, *MMAA* и *MMAV* расположены

- А) в разных локусах одной и той же хромосомы
- Б) на разных хромосомах (аутосомах)
- В) в митохондриальной ДНК
- Г) на разных хромосомах (как аутосомах, так и половых хромосомах)

13. В Российской Федерации частота патогенного варианта *p.N219Y (c.655A>T)* в гене *MMUT*

- А) близка к частоте этого варианта в популяциях Европы
- Б) значительно превышает частоту этого варианта в популяциях Европы
- В) значительно ниже частоты этого варианта в популяциях Европы
- Г) еще не определена

РАЗДЕЛ 4

ТЕРАПИЯ МЕТИЛМАЛОНОВОЙ АЦИДУРИИ/ АЦИДЕМИИ

Стратегия патогенетического лечения пациентов направлена на обеспечение процессов анаболизма; максимальное снижение образования токсических метаболитов; предупреждение развития кетоацидоза, гипогликемии, гипераммониемии; профилактику токсического поражения тканей головного мозга и внутренних органов. Основой комплексного лечения пациентов служат субстратредуцирующая низкобелковая диета с использованием специализированных продуктов на основе L-аминокислот с исключением патогенетически значимых аминокислот (метионина, треонина, валина, изолейцина). Обязательным компонентом терапии является медикаментозное лечение: препараты левокарнитина, витамин В12 в виде медицинского препарата (цианокобаламин) или биологически активной добавки (гидроксокобаламин). В случае витамин В12-зависимой формы ММА терапия препаратами витамина В12 проводится пожизненно без перерывов. В зависимости от клинических симптомов назначают противоэпилептические препараты, симптоматическую терапию, антибактериальную терапию, коррекцию витаминной недостаточности.

4.1. Диетотерапия

Диетотерапия — лечебный подход, при котором в качестве терапии заболевания используют специальную диету. При ММА диета заключается в ограничении источников натурального белка в питании (в том числе до получения лабораторных результатов, подтверждающих или исключающих заболевание) у всех пациентов с характерными для ММА клиническими проявлениями, а также у бессимптомных пациентов, выявленных при неонатальном скрининге. Диета назначается с целью предотвращения развития метаболического криза или его купирования.

При ММА у детей первого полугодия жизни сохраняется вскармливание грудным молоком или детскими молочными смесями с низким содержанием белка (1,2–1,3 г/100 мл восстановленного продукта). Для детей старше 6 месяцев из питания исключаются высокобелковые продукты (мясо, творог, рыба). Важно, чтобы в период, когда проводятся биохимические тесты (3–7 дней) и молекулярно-генетические исследования (около 2–3 недель), ребенок находился на низкобелковой диете.

После подтверждения диагноза тактика диетотерапии основана на следующих принципах:

- ограничение поступления изолейцина, валина, треонина и метионина с пищей до минимальной возрастной потребности (табл. 4.1); для детей первого года жизни ограничение распространяется на материнское молоко или детские смеси, для детей старше одного года — строгие ограничения в использовании низкобелковых натуральных продуктов (овощи, крупы и т.д.). В любом возрасте сохраняется запрет на высокобелковые продукты (мясо, рыба, творог, яйцо, молочные продукты, бобовые и т.д.), в том числе в виде прикорма детям второго полугодия жизни;
- обеспечение физиологической потребности в других аминокислотах и необходимых нутриентах для предупреждения их недостаточности и поддержания анаболизма;
- ограничение потребления жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина за счет ограничения потребления пищевых жиров (сливочного, растительных масел) до 50–60% рекомендуемой потребности;
- исключение голодания, предупреждение активации процессов катаболизма.

Существует несколько способов расчета рациона лечебного питания:

- 1) по минимально допустимому потреблению метионина как лимитирующей аминокислоты (самое низкое содержание в идеальном белке — белке грудного молока) — это более трудоемкий способ расчета;

- 2) равномерное распределение суточной потребности белка между белком аминокислотной специализированной смеси и белком натуральных продуктов — более простой способ. Этот способ требует коррекции потребления натурального белка по результатам тандемной масс-спектрометрии крови и содержания органических кислот (метилмалоновой и др.) в моче.

Таблица 4.1.

Ориентировочная потребность в метионине, треонине, валине, изолейцине у больных метилмалоновой ацидурией/ацидезией в зависимости от возраста

Возраст больных	Суточная потребность в аминокислотах			
	Изолейцин	Метионин	Треонин	Валин
Дети грудного возраста	мг/кг массы тела			
0–3 мес	75–120	30–50	75–135	75–105
3–6 мес	65–100	20–45	60–100	65–90
6–9 мес	50–90	10–40	40–75	35–75
9–12 мес	40–80	10–30	20–40	30–60
Дети старше 1 года	мг/день			
1–4 года	485–735	180–390	415–600	550–830
4–7 лет	630–960	255–510	540–780	720–1080
7–11 лет	715–1090	290–580	610–885	815–1225

В состоянии вне метаболического криза общий белок лечебного рациона рассчитывается исходя из возрастных потребностей ребенка, а также с учетом толерантности пациента к белку в зависимости от формы и тяжести течения заболевания (табл. 4.2):

- квота белка натуральных продуктов назначается с учетом минимальной потребности в патогенетически значимых аминокислотах — метионине, треонине, валине, изолейцине;
- дефицит белка компенсируют за счет специализированных продуктов лечебного питания на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина, предназначенных для определенных возрастных категорий.

Таблица 4.2.

Химический состав специализированных продуктов на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина (в 100 г сухой смеси)

Наименование продукта	Белок (экв.), г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоценность, ккал	Возраст применения
Нутриген 14 -tre, -met, -val, -ile	14	23	50,5	471	от 0 до 1 года
ХМТVI Anamix infant	13,1	23	49,8	469	
Нутриген 20 -tre, -met, -val, -ile	20	18	50,4	444	старше 1 года
Нутриген 40 -tre, -met, -val, -ile	40	13	31,6	403	
Нутриген 70 -tre, -met, -val, -ile	70	0	4,5	298	
Milupa OU 2-prima	60	0	5,3	261	старше 1 года
Milupa OU 2-secunda	70	0	1,6	286	старше 8 лет и подростков
Milupa OU 3-advanta	70	0	1,8	287	старше 15 лет и взрослых

4.2. Медикаментозное лечение

Всем пациентам с установленным диагнозом ММА рекомендуется провести пробное лечение препаратами витамина В12 (цианокобаламин или гидроксикобаламин) для определения формы заболевания (В12-резистентная или В12-зависимая). Пробное лечение проводится в течение 8–10 дней, критерием В12-чувствительности считается снижение уровня органических кислот в моче (в первую очередь метилмалоновой) на 50% и более. При данной форме препараты В12 назначаются пожизненно, доза подбирается индивидуально, также продолжается диетотерапия с умеренным ограничением белка.

Всем пациентам назначается левокарнитин из расчета не менее 100 мг/кг массы тела в сутки в период вне обострений, при метаболическом кризе доза увеличивается в 2–3 раза. Максимальная доза левокарнитина для взрослых составляет не более 12 г/сут. Антибактериальная

терапия, как правило, проводится метронидазолом, назначается курсами 10–14 дней по 10–20 мг/кг в сутки для нормализации кишечной микрофлоры.

Карглумовая кислота назначается для профилактики и купирования вторичной гипераммониемии, которая чаще всего развивается при метаболическом кризе.

Метаболический криз — критическое, угрожающее жизни состояние, спровоцированное неблагоприятными факторами, обуславливающими усиление процессов клеточного катаболизма с накоплением токсичных метаболитов и проявляющееся остро возникшей энцефалопатией, приступами рвоты, судорогами. Факторы риска для развития метаболического криза — грудной и ранний возраст пациента, интеркуррентные заболевания, оперативные вмешательства, повышенная нагрузка пищевым белком, психоэмоциональный стресс и другие причины, вызывающие ускорение метаболизма и провоцирующие катаболические процессы в организме. Ранними признаками метаболического криза являются вялость, сонливость или раздражительность, отказ от еды, рвота. Неврологические расстройства прогрессируют вплоть до сопора или комы, которые могут привести к летальному исходу. Тяжесть состояния определяется главным образом выраженным метаболическим кетоацидозом.

Диетотерапия при метаболическом кризе заключается в полном исключении источников натурального белка (материнское молоко, детские смеси, низкобелковые блюда прикорма), но не более чем на 24–48 часов; ребенка кормят только специализированной смесью на основе аминокислот; при отказе от еды кормление осуществляют через зонд или гастростому, если таковая установлена. Сохраняется частый дробный режим кормлений — через 2–3 часа. Суточное потребление белка не превышает безопасный уровень (табл. 4.3).

Для поддержания необходимой энергетической ценности питания используют мальтодекстрин (перорально) или внутривенное введение глюкозы. Внутривенное введение раствора декстрозы проводится из расчета 8–10 мг/кг в минуту у новорожденных и детей в возрасте до 1 года, 7–8 мг/кг в минуту в возрасте от 1 до 3 лет, 5–6 мг/кг в минуту в возрасте от 4 до 6 лет, 5–6 мг/кг в минуту в возрасте от 7 до 12 лет, 4–5 мг/кг в минуту в возрасте старше 12 лет, у взрослых — 3–4 мг/кг в минуту. При снижении глюкозы в крови ниже 2,5 ммоль/л необходимо внутривенное струйное введение 10–25% декстрозы из расчета 2–3 мл/кг, далее переходят на внутривенное капельное введение 10% декстрозы со скоростью 7–9 мг/кг в минуту до нормализации уровня глюкозы в крови.

Неотложную внутривенную терапию следует начинать как можно раньше при более тяжелых состояниях, высокой температуре, повторяющейся рвоте или тяжелом гастроэнтерите.

Таблица 4.3.

Безопасный уровень потребления белка и потребность в энергии у детей разного возраста с метилмалоновой ацидурией/ацидезией в период метаболического криза

Уровень суточной потребности	Возраст				
	0–12 мес	1–3 года	4–6 лет	7–10 лет	11–18 лет
Общий белок, г/кг	1,8–1,31	1,3–1,2	1,1–1,0	1,01–0,99	1,14–0,99
Энергия, ккал/кг	150–120	110–80	80–70	60–40	60–50
Жидкость (в том числе вода, растворы для парентерального питания), мл/кг	120	100	1200–1500	1500–2000	от 2000

Если у пациента развивается значительная гипергликемия (более 250 мг/дл) с глюкозурией, следует рассмотреть возможность введения препаратов инсулина, не снижая скорости инфузии декстрозы. Это способствует поддержанию анаболизма. Начальная доза инсулина растворимого для инфузии составляет 0,01–0,05–0,1 МЕ/кг в час, его уровень необходимо титровать для поддержания концентрации глюкозы в крови в интервале между 100 и 150 мг/дл.

При метаболическом ацидозе, который всегда сопровождает метаболический криз, проводят коррекцию кислотно-щелочного состояния путем введения 8,4% и 4,2% раствора натрия гидрокарбоната.

Доза NaHCO_3 (ммоль) = (дефицит ВЕ) × масса тела (кг) × 0,3.

При вторичной гипераммониемии (более 100 ммоль/л) назначается бензоат натрия (в среднем 250 мг/кг в сутки) и увеличивается доза карглумовой кислоты (с 12,5 мг/кг до 250 мг/кг массы тела в сутки).

При отсутствии быстрой положительной динамики на проведение инфузионной терапии решается вопрос о необходимости экстракорпоральной гемофильтрации (перитонеальный диализ или гемодиализ).

При прогрессирующем течении патологического процесса с развитием печеночной и почечной недостаточности рассматривается возможность трансплантации этих органов по жизненным показаниям.

При необходимости проведения каких-либо оперативных вмешательств пациентам с ММА, которые требуют удлинения периода голодания, необходимо проводить внутривенное введение растворов декстрозы и электролитов с целью предупреждения развития метаболического криза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., и др. Метилмалоновая ацидурия у детей: клинические рекомендации. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(4):258–271.
2. Семенова Н.А., Шестопалова Е.А., Лязина Л.В., Куцев С.И. Применение специализированных продуктов лечебного питания у детей с органическими ацидуриями (ацидемиями). *Лечащий врач*. 2021(3):35–40.
3. Соколова Е.Н. Диагностика и лечение метилмалоновой ацидемии. *Российский педиатрический журнал*. 2020;23(6):412.

УЧЕБНЫЙ МОДУЛЬ К РАЗДЕЛУ 4

Возможна очная или заочная форма обучения. На изучение данного раздела, включая проверку знаний обучающихся в течение **1 академического часа**, отводится **3 академических часа**. Академический час устанавливается продолжительностью **45 минут**. За каждый правильный ответ на вопрос теста обучающийся получает один балл.

Вопросы для проверки знаний обучающихся

(Инструкция: внимательно прочитайте задания, выберите один правильный ответ)

1. При ММА диета заключается в ограничении в питании

- А) источников натурального белка
- Б) продуктов, содержащих витамин В12
- В) источников натуральных жиров
- Г) источников натуральных углеводов

2. При ММА диетотерапия назначается

- А) только после получения лабораторных результатов, подтверждающих или исключающих заболевание
- Б) до получения лабораторных результатов, подтверждающих или исключающих заболевание
- В) только пациентам с избыточным весом до получения лабораторных результатов, подтверждающих или исключающих заболевание
- Г) только пациентам с избыточным весом при получении лабораторных результатов, подтверждающих заболевание

3. При ММА диетотерапия назначается

- А) всем пациентам с клиническими проявлениями, характерными для ММА
- Б) всем пациентам с клиническими проявлениями, характерными для ММА, а также бессимптомным пациентам, выявленным при проведении неонатального скрининга

- В) бессимптомным пациентам, выявленным при проведении неонатального скрининга
- Г) только пациентам с избыточным весом

4. При пробном лечении ММА препаратами витамина В12 критерий В12-чувствительности — это

- А) отсутствие аллергической реакции на препараты витамина В12
- Б) сонливость
- В) снижение уровня органических кислот в моче (в первую очередь метилмалоновой) на 50% и более
- Г) снижение активности метилмалонил-КоА мутазы

5. Метаболический криз — это

- А) любое наследственное заболевание, приводящее к нарушению процессов метаболизма
- Б) любое заболевание (как наследственное, так и ненаследственное), приводящее к нарушению процессов метаболизма
- В) совокупность нарушений метаболизма, характерных для определенной нозологии
- Г) критическое, угрожающее жизни состояние, спровоцированное неблагоприятными факторами, которые стимулируют процессы клеточного катаболизма с накоплением токсичных метаболитов

6. Метаболический криз при ММА всегда сопровождается

- А) вторичной гипоаммониемией
- Б) тяжелым гастроэнтеритом
- В) метаболическим ацидозом
- Г) дерматитом

7. Диетотерапия при метаболическом кризе заключается в полном исключении

- А) источников натурального белка (материнское молоко, детские смеси, низкобелковые блюда прикорма), но не более чем на 24–48 часов
- Б) продуктов, содержащих витамин С
- В) каких-либо продуктов, но не более чем на 24–48 часов
- Г) продуктов, не подвергавшихся термической обработке

8. При метаболическом кризе при ММА проводят

- А) коррекцию кислотно-щелочного состояния путем введения 8,4% и 4,2% раствора натрия гидрокарбоната
- Б) медико-генетическую консультацию

- В) пробное лечение препаратами витамина В12
- Г) коррекцию энергетической ценности питания

9. Для поддержания необходимой энергетической ценности питания при диетотерапии ММА

- А) используют мальтодекстрин (перорально)
- Б) внутривенное введение глюкозы
- В) все вышеперечисленное
- Г) используют специализированные продукты на основе аминокислот без метионина, треонина, валина

10. Факторы риска метаболического криза при ММА

- А) грудной и ранний возраст пациента
- Б) интеркуррентные заболевания, оперативные вмешательства, повышенная нагрузка пищевым белком, психоэмоциональный стресс
- В) другие причины, вызывающие ускорение метаболизма и провоцирующие катаболические процессы в организме
- Г) все вышеперечисленное

11. При диетотерапии ММА дефицит белка компенсируют за счет специализированных продуктов лечебного питания

- А) на основе аминокислот без метионина, треонина, валина, изолейцина, предназначенных для определенных возрастных категорий
- Б) на основе аминокислот без метионина и треонина, предназначенных для определенных возрастных категорий
- В) на основе аминокислот без валина, изолейцина, предназначенных для определенных возрастных категорий
- Г) на основе углеводов

12. Левокарнитин при ММА назначается

- А) всем пациентам
- Б) только при метаболическом кризе
- В) при В12-чувствительности
- Г) при В12-резистентности

13. Карглумовая кислота при ММА назначается

- А) для профилактики и купирования вторичной гипераммониемии
- Б) профилактики и купирования вторичной гипоаммониемии
- В) поддержания необходимой энергетической ценности питания
- Г) коррекции кислотно-щелочного состояния

14. После подтверждения диагноза тактика диетотерапии основывается

- А) на ограничении поступления изолейцина, валина, треонина и метионина с пищей до минимальной возрастной потребности; исключении голодания, предупреждении активации процессов катаболизма
- Б) обеспечении физиологической потребности в других аминокислотах и необходимых нутриентах для предупреждения их недостаточности и поддержания анаболизма
- В) ограничении потребления жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина за счет ограничения потребления пищевых жиров до 50–60% рекомендуемой потребности
- Г) всем вышеперечисленным

15. Стратегия терапии ММА направлена

- А) на обеспечение процессов анаболизма
- Б) снижение образования токсических метаболитов
- В) профилактику кетоацидоза
- Г) все вышеперечисленное

16. Обязательным компонентом медикаментозной терапии ММА является

- А) левокарнитин
- Б) сапроптерин
- В) нитизинон
- Г) бетаин

17. Для лечения В12-зависимой формы ММА наряду с диетой могут использоваться

- А) цианокобаламин
- Б) гидроксикобаламин
- В) метилкобаламин
- Г) все вышеперечисленные формы витамина В12

18. Во время метаболического криза при ММА питание пациента представлено

- А) только специализированной смесью аминокислот
- Б) высокобелковой смесью
- В) безжировой смесью
- Г) мальтодекстрином

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное учебно-методическое пособие обобщает современные представления об этиологии и патогенезе ММА.

По завершении курса обучающиеся приобретут новые профессиональные компетенции в области диагностики и лечения ММА, расширят и актуализируют знания о молекулярно-генетических и биохимических особенностях данного заболевания. Повышение профессиональной осведомленности о данном орфанном заболевании, в свою очередь, приведет к снижению числа диагностических ошибок и своевременному назначению патогенетической терапии.

ОТВЕТЫ К ЗАДАНИЯМ

УЧЕБНЫХ МОДУЛЕЙ

Учебный модуль к разделу 1

1А, 2Б, 3А, 4А, 5Б, 6А, 7А, 8А, 9Г, 10А, 11А, 12А, 13Б, 14А, 15Б, 16В, 17А, 18Г, 19Г, 20Г

Учебный модуль к разделу 2

1А, 2В, 3А, 4Б, 5А, 6Б, 7Г, 8А, 9А, 10А, 11Г, 12Б, 13А, 14Б, 15Г, 16Г, 17А, 18Г, 19А, 20А

Учебный модуль к разделу 3

Примерный план ответа на вопрос 1. Варианты, располагающиеся в промоторе гена, могут влиять на транскрипцию гена и, соответственно, на уровень белка, который кодируется данным геном. Это может происходить за счет изменения нуклеотидных последовательностей в области «островков» CpG, участков связывания транскрипционных факторов, РНК-полимеразы. Варианты, приводящие к изменениям в нетранслируемой области мРНК, расположенной после стоп-кодона, могут влиять на ее стабильность. С некодирующих областей гена могут экспрессироваться регуляторные РНК, влияющие на транскрипцию гена или стабильность кодируемой этим геном мРНК.

Примерный план ответа на вопрос 2. Как правило, варианты, приводящие к сдвигу рамки считывания, влияющие на сплайсинг, протяженные инсерции или делеции, а также нонсенс-варианты относятся к патогенным. Варианты, приводящие к аминокислотной замене, с большей вероятностью окажутся патогенными, если они расположены в активном центре фермента, влияют на его фолдинг (третичную структуру), находятся в участках, с которыми связываются коферменты или другие биомолекулы, взаимодействие с которыми влияет на функции белка. Также с большей вероятностью вариант окажется патогенным, если вызванная им замена аминокислоты приводит к изменению участка, участвующего в «созревании» или «активации» белка (т.е. его протео-

лизе или посттрансляционной модификации, приводящей к образованию зрелой или активированной формы), его деградации (такая замена может приводить к патогенному накоплению белка). Аминокислотная замена на аминокислоту, значительно отличающуюся по биохимическим показателям (заряд боковой цепи, ее длина и т.д.) от аминокислоты в референсной последовательности, с большей вероятностью окажется патогенной.

3В, 4А, 5А, 6А, 7А, 8Г, 9Б, 10Г, 11А, 12А, 13Б, 14Б, 15А

Учебный модуль к разделу 4

1А, 2Б, 3Б, 4В, 5Г, 6В, 7А, 8А, 9В, 10Г, 11А, 12А, 13А, 14Г, 15Г, 16А, 17Г, 18А

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ РЕСУРСЫ В ИНФОРМАЦИОННОЙ СЕТИ ИНТЕРНЕТ

1. <https://www.genokarta.ru>
2. <https://medlineplus.gov/genetics/>
3. <http://www.univadis.ru>
4. <http://www.rosmedic.ru>
5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
6. <http://varnomen.hgvs.org/>
7. https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index
8. <https://genome.ucsc.edu/>
9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>
10. <http://browser.1000genomes.org/index.html>
11. <http://evs.gs.washington.edu/EVS/>
12. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
14. <https://www.lovd.nl/>
15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Федеральное государственное автономное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
здоровья детей» Минздрава России

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

**МЕТИЛМАЛОНОВАЯ АЦИДУРИЯ/АЦИДЕМИЯ:
ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА
И ТЕРАПИЯ**

**Д.А. Чудакова, К.В. Савостьянов,
Т.В. Бушуева, А.А. Пушков**

Учебное пособие

Выпускающий редактор: У. Г. Пугачева.
Корректор: М.Н. Шошина.
Верстка: Е.В. Зиновьева.

Подписано в печать 22.05.2025 г.
Отпечатано: ИП Мочалов С.В.
162614, Вологодская область, г. Череповец,
ул. Металлистов, д. 22.
Телефон: (8202) 59-64-28, 59-64-29.
Тираж 500 экз. Заказ №418.

ISBN 978-5-6054386-2-5



9 785605 438625 >