

УДК 616-056.7+575:612.015.3+616.098

КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФЕНІЛКЕТОНУРІЇ

©Т. В. Бігуняк

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Фенілкетонурія – автосомно-рецесивне метаболічне захворювання, спричинене генною мутацією довгого плеча 12 хромосоми, наслідком чого є відсутність фенілаланінгідроксилази. Клінічні прояви хвороби зумовлені токсичною дією фенілпіровиноградної, фенілоцтової та фенілмолочної кислот. Рання діагностика та дієтотерапія запобігають розвитку симптомів захворювання.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: фенілкетонурія, автосомно-рецесивне успадкування, моногенна хвороба.

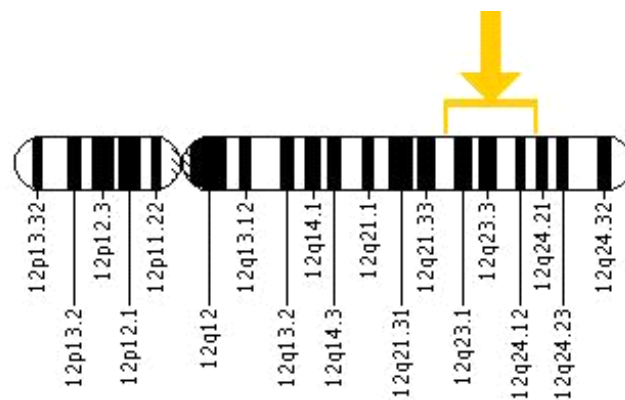
Вступ. Серед генетично детермінованих захворювань людини одне з важливих місць займають спадкові хвороби обміну або метаболічні порушення, зокрема фенілкетонурія (ФКУ) [1]. Частота ФКУ в європейських популяціях новонароджених становить 1 : 10000, серед них розумово відсталіх дітей реєструється 1 : 1000. 2,6 % українців є гетерозиготними носіями мутантного гена ФКУ [2, 3, 14]. Актуальним питанням є вивчення етіології, змін фенотипу та проведення медико-генетичного консультування у хворих із ФКУ.

Основна частина. Обмін речовин в організмі людини забезпечується великою кількістю послідовних етапів, які регулюються ферментами. Останні кодуються генами, які точно реплікуються та успадковуються з покоління в покоління. Але в процесі еволюції в геномі людини відбуваються мутації, що є причиною спадкових хвороб [1]. Етіологічними чинниками моногенних спадкових захворювань є мутації, отримані організмом хворого через статеві клітини його батьків. При цьому патологічна дія мутації не залежить від середовища. Останнє може лише змінювати вираженість симптомів хвороби [5]. Історія вивчення спадкових порушень метаболізму починається з 1900 р., коли Garrod висловив припущення про наявність таких захворювань, які передаються від батьків до дітей. На сьогоднішній день відомо, що патогенез метаболічного захворювання можна виразити схематично: мутантний алель > патологічний первинний продукт (надмірний, недостатній, аномальний, відсутній) > порушення ланцюга біохімічних процесів > патологія всередині клітини > патологія органів > патологія організму. У 1934 р. Folling, досліджуючи сечу дитини з розумовою відсталістю, виявив продукт метаболізму фенілаланіну (ФА) – фенілпіровиноградну кислоту. Таким чином було вперше описано ФКУ як спадкове метаболічне порушення, що призводить до розумової відсталості [6].

ФКУ (англ. phenylketonuria) – хвороба нагромадження, яка успадковується за автосомно-ре-

цесивним типом, пов'язана з відсутністю ферменту фенілаланінгідроксилази, який перетворює ФА у тирозин [7, 15, 22]. Отже, при ФКУ тирозин є незамінною амінокислотою [15]. Концентрація ФА в крові хворих зростає в десятки разів, досягаючи 100–800 мг/л (норма – 10–40 мг/л) [16, 22].

Керує синтезом фенілаланінгідроксилази ген РАН (від англ. “phenylalanine hydroxylase”), який розміщений у довгому плечі 12-ї хромосоми [2, 14].



Цитогенетична локалізація даного гена 12q22-q24.2. Відомо близько 500 мутацій гена РАН, включаючи заміни, інсерції, делеції, кожна з яких спричиняє ФКУ. Найчастіше у популяціях зустрічається заміна амінокислоти аргінін на амінокислоту триптофан в позиції 408 (Arg408Trp) [2, 8, 25].

Частота ФКУ не однакова у різних географічних регіонах та етнічних групах. Середньоевропейська частота становить 1 : 10 000 новонароджених. Враховуючи дані 4-ї конференції Міжнародної асоціації неонатального скринінгу [6] та Massachusetts screening program, за якою було обстежено 1012017 новонароджених [22], використавши закон Харді-Вайнберга: $p + q = 1$; $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, де p – частота домінантного алеля, q – частота рецесивного алеля, p^2 – частота домінантних гомозигот, $2pq$ – частота гетерозигот, q^2 – частота рецесивних гомозигот [5], було обчислено частоту рецесивного алеля (q) та частоту гетеро-

зиготних носіїв гена фенілкетонурії (**2pq**) серед популяції 12 країн (табл. 1).

ФКУ – автосомно-рецесивна менделююча ознака з повною пенетрантністю [5]. Нехай **a** – ген ФКУ, то якщо у подружній парі і чоловік, і жінка є гетерозиготними носіями гена ФКУ, то ймовірність народження хворої дитини (**aa**) становить 25 % (табл. 2).

Наявність мутантного гена у гетерозигот можна виявити за допомогою провокуючого навантаження фенілаланіном. У клінічно здорових людей концентрація ФА знижується до норми значно повільніше, ніж у гомозигот домінантних [22]. Найточнішим методом визначення гетерозиготності є ДНК-діагностика [14]. Частота ФКУ зростає у родинних шлюбах. Для рецесивного успадкування характерне сімейне накопичення рецесивного гена у двоюрідних сибсів, якщо їх батьки є братами, а матері сестрами або кузинами, коли брати та сестри однієї сім'ї вступають у шлюб із сестрами та братами іншої. Географічна, національна та релігійна ізоляція підтримує інбридинг, а, отже, і гомозиготизацію. Якщо одружується жінка з ФКУ із здоровим чоловіком, то ймовірність народження хворої дитини становитиме 0 %, якщо батько гомозиготний, та 50 %, якщо батько гетерозиготний (табл. 2).

Якщо у матері з ФКУ при рівні ФА понад 20 мг% народжується дитина, то розумові здібності її, як правило, знижені. У 16 таких дітей, які спостерігав Mabry, IQ завжди був нижче, ніж 90, а у 8

дітей – нижче, ніж 60. Всі ці діти були гетерозиготні [13]. Отже, спадкові властивості матері можуть діяти на плід як фактори довкілля, внутрішньоутробно пошкоджуючи мозок дитини високим вмістом фенілаланіну.

Під впливом фенілаланінгідроксилази ФА гідроксилується в тирозин, який є попередником меланіну, гормонів щитоподібної залози та мозкового шару надниркових залоз. Цей процес здійснюється в мітохондріях гепатоцитів. Тирозин шляхом декарбоксілювання перетворюється в тирамін – вихідний продукт для синтезу адреналіну та норадреналіну, з одного боку, і в дийодтирозин, з іншого. Крім того, внаслідок метаболізму ФА утворюється меланін. При генетично обумовленій недостатності фенілаланінгідроксилази різко порушується окиснення ФА в тирозин. У зв'язку з цим, рівень ФА у крові і спинномозковій рідині зростає, а тирозину – зменшується. Зростає також вміст у крові і сечі таких метаболітів, як фенілпіровиноградна кислота (продукт дезамінування фенілаланіну), фенілмолочна кислота (продукт відновлення фенілпіровиноградної кислоти) та фенілоцтова кислота – продукт декарбоксілювання і окиснення фенілпіровиноградної кислоти [9]. Ці сполуки не здатні далі розпадатися, вони накопичуються у тканинах і крові, а потім виводяться з сечею. Надлишок ФА і фенілпірувату в організмі порушує розвиток мозку у дитини і служить причиною її розумової відсталості [15, 22]. Порушується мієлінізація волокон нервової тканини у дітей, ушкоджуються кліти-

Таблиця 1. Частота фенілкетонурії в різних країнах

Країна	Частота хворих ФКУ	Частота гена ФКУ	Частота гетерозигот
Україна	1 : 5571	0,0134	0,0264
Росія	1 : 7000	0,0119	0,0235
Білорусь	1 : 6000	0,0129	0,0255
Румунія	1 : 7857	0,0113	0,0223
Польща	1 : 5000	0,0141	0,0278
Швеція	1 : 20000	0,0071	0,0141
Греція	1 : 7676	0,0114	0,0225
Бразилія	1 : 19167	0,0072	0,0143
Аргентина	1 : 14000	0,0085	0,0168
Італія	1 : 10000	0,01	0,0198
Чілі	1 : 14000	0,0084	0,0166
США	1 : 15000	0,0082	0,0163

Таблиця 2. Ймовірність народження дітей, хворих на фенілкетонурію

Генотип матері	Генотип батька	Ймовірність хворих дітей (%)
Aa	Aa	25
aa	Aa	50
aa	AA	0
AA	aa	0
Aa	aa	50
aa	aa	100

ни ЦНС. Страждає синтез норадреналіну, адреналіну та дофаміну. У хворих знижена концентрація катехоламінів і підвищена чутливість до адреналіну, що проявляється більшим, ніж у нормі, підвищенням артеріального тиску при введенні адреналіну. Знижується концентрація серотоніну в крові, що свідчить про порушення обміну триптофану. В генезі мозкових розладів важливе значення мають порушення функції печінки – білкова та жирова дистрофія, компенсований метаболічний ацидоз, диспротеїнемія [6].

Клінічні прояви захворювання в перші тижні та місяці життя відсутні. Діти народжуються з нормальною масою тіла і зростом. ФКУ проявляється найчастіше у віці 6–9 місяців затримкою психомоторного розвитку, за кожні наступні 10 тижнів дитина втрачає 5 % свого розумового коефіцієнта. Діти сонливі, мляві, не фіксують погляд на предметах, не прагнуть спілкування, увага послаблена, бувають неадекватні викрики, сміх, стереотипні рухи. Дитина відстає у моторному розвитку, втрачає раніше набуті навички, наприклад, в кінці другого року перестає сидіти та ходити [10, 14]. Можливі епілептичні напади, атаксія, гіперкінези, тремор, м'язові судоми, тремтіння, сухожилкові рефлексії підвищені, позитивний синдром Бабінського, синдром Грефе, діти сидять підібравши ноги у «положенні кравця» у зв'язку з гіпертонією м'язів [6, 11]. Ураження травної системи при ФКУ проявляються блюванням, зниженням апетиту, помірним збільшенням печінки, закрепами. За даними УЗД печінки [1], у хворих з ФКУ спостерігаються дифузні зміни паренхіми печінки (52 %), реактивні зміни паренхіми печінки (24 %), периваскулярна інфільтрація печінкових вен (24 %), венозне повнокрів'я (14 %), перегин жовчного міхура (10 %), деформація жовчного міхура (5 %), дисфункція жовчовивідних шляхів (10 %), панкреатопатія (20 %). Деструктивно-дистрофічні про-

цеси в печінці призводять до порушення діяльності ферментних систем, підвищення активності трансаміназ – аланінової трансамінази (АЛТ) у 54 % випадків, аспарагінової трансамінази (АСТ) у 83 % хворих.

У дітей з ФКУ блакитні очі, світлі шкіра та волосся внаслідок порушення вироблення меланіну [5, 22]. Нерідко спостерігаються екзема, дерматити, підвищена чутливість до сонячних променів, папульозний висип [3, 12]. Характерні зміни нирок – вторинна тубулопатія, зумовлена виведенням патологічних продуктів метаболізму. Раннім симптомом є запах фенілоцтової кислоти, який характеризують як запах цвілі, мишачий чи вовчий запах від сечі та шкіри хворих. Часто у нелікованих пацієнтів визначають мікроцефалію, виступаючу верхню щелепу з широко розставленими зубами, гіпоплазію емалі, відставання у рості [5]. Без лікування відставання у психічному розвитку прогресує до чотирирічного віку з розвитком ідіотії (70 %) та імбецильності (30 %). Артеріальний тиск переважно знижений, інколи діагностуються уроджені вади серця [10]. У процесі проведення нейросонографії у дітей раннього віку виявляють ознаки внутрішньочерепної гіпертензії, помірну вентрикуломегалію, ознаки метаболічної енцефалопатії [10]. Основні клінічні прояви ФКУ подані у таблиці 3.

Діагностика ФКУ базується на даних первинного масового скринінгу, сукупності клінічних і генеалогічних даних, результатах біохімічного та молекулярно-генетичного дослідження [1, 22]. Розрізняють масову та селективну первинну біохімічну діагностику ФКУ [5]. Основною метою масових скринінгових програм є встановлення діагнозу до 1-го місяця, введення дієтичного лікування, що запобігатиме розвитку клінічних проявів захворювання. Обстежують всіх новонароджених на 4-5-й

Таблиця 3. Клінічні прояви фенілкетонурії

Місце ураження	Клінічні прояви
Фізичний розвиток	Зменшений розмір черепа, пізні прорізування зубів, гіпоплазія емалі, аномалії скелета, відставання у рості
Моторний розвиток	Діти пізно починають сидіти, ходити, втрачають психомоторні функції після 6 місяців
Покриви тіла	Гіпопігментація волосся, шкіри, підвищені пітливість, чутливість до сонячних променів, екзема, дерматит
Нервова система	Епілептичні напади, атаксія, гіперкінези, тремор, м'язові судоми, підвищені сухожилкові рефлексії, позитивний синдром Бабінського, синдром Грефе, сидіння у «положенні кравця», метаболічна енцефалопатія
Психічний розвиток	При відсутності лікування ідіотія, олігофренія (oligophrenia phenylpyruvica)
Серцево-судинна система	Знижений артеріальний тиск, уроджені вади серця
Травна система	Блювання, зниження апетиту, гепатомегалія, дифузні зміни паренхіми печінки, панкреатопатія, запори
Сечовидільна система	Запах фенілоцтової кислоти сечі (запах цвілі, мишачий чи вовчий запах), вторинна тубулопатія

день після народження у пологовому закладі, до того, як дитину выпишуть додому, на 7-у добу життя – хворих чи передчасно народжених дітей. Тестування може проводитися як за допомогою мікробіологічної методики (тест Гатрі), так і з використанням біохімічних методів (флюорометричний метод і метод тонкошарової хроматографії визначення ФА в сухих плямах крові). Для проведення тесту Гатрі [17] кілька крапель капілярної крові з п'ятки дитини наносять на хроматографічний папір (діаметр плям крові має бути не менше 10 мм), висушують бланки на повітрі та відправляють у централізовану скринінгову лабораторію. У мікробіологічному тесті Гатрі використовується принцип молекулярного антагонізму: дві структурно подібні молекули (амінокислота та її аналог) вступають в конкуренцію за активний центр одного ферменту [18]. Використовується культура *Bacillus subtilis*, ріст якої пригнічується додаванням інгібітора 0,016 2-тітилаланіну. ФА в підвищених концентраціях усуває гальмуючий вплив інгібітора. Вимірюють зони росту мікробів і порівнюють із стандартом. За ростом колоній визначають, чи є проба позитивною. Позитивна проба при концентрації ФА більше 40 мг/г [10]. Рівень ФА в крові новонароджених залежить від їх віку, статі і початку білкового харчування. Тестування у віці 24 год (1 доба) та використання верхньої межі норми 4 мг% дає хибний результат у 16 % випадків, у віці 24–48 год (1–2 доба) дає хибний результат тільки у 2,2 % випадків. Таким чином, оптимально скринінг має проводитися у новонароджених після 48 год та до 7-денного віку (не раніше, ніж 24 год від початку білкового харчування). Специфічність тестування становить 99,9 % [6, 23]. Рівень ФА в крові у хлопчиків в перші дні життя підвищується раніше, ніж у дівчаток, таким чином у хворих дівчаток тест Гатрі дає більшу кількість хибнонегативних результатів [13].

Для проведення якісних біохімічних проб об'єктом дослідження є сеча дитини (тест Фелінга, або «пелюшкова проба»): на мокру пелюшку немовляти наносять кілька крапель 10 % розчину $FeCl_3$ і за появою зеленої плями діагностують ФКУ [5]. Проте фенілпіровиноградна кислота у перші дні життя накопичується у крові не у всіх немовлят (ФА крові повинен бути не нижче 15 мг%), крім того, деякі захворювання (гістидинемія, алкаптонурия, хвороба кленового сиропу) та препарати (хлорпромазин, аміназин, солі ортофосфатної кислоти) можуть зумовлювати хибнопозитивну реакцію [6, 19].

При необхідності підтвердити результати скринінгу, досліджують сироватку крові до 3–4 тижня життя дитини [6]. Кількісний біохімічний метод визначення концентрації ФА в крові – це метод хроматографії на іонообмінних смолах (автоматичний

аміноаналізатор). При ФКУ відзначають підвищення ФА в крові до 15–100 мг% (норма – 0,8–2 мг%), в спинномозковій рідині – до 3–10 мг% (норма 0,2 мг%), в сечі – 0,3–1,2 г добової екскреції [10, 20]. Навантаження ФА у дозі 25 мг/кг з визначенням вмісту ФА та тирозину у крові через 1, 2 та 3 год дозволяє визначити знижену толерантність до ФА [6]. Критеріями діагностики ФКУ [5] є: рівень ФА в плазмі крові більше 200 мг/л, нормальний рівень у плазмі тирозину, підвищення рівня в сечі метаболітів фенілаланіну, знижена толерантність до ФА (навантажувальний тест).

Первинна діагностика ФКУ (I етап) включає результати масового скринінгу новонароджених; підтверджувальна діагностика (II етап) – біохімічний контроль вмісту ФА за допомогою хроматографії, молекулярно-генетичних методів [6].

Генеалогічний метод діагностики дозволяє, склавши родовід, визначити генотип членів родини хворого на ФКУ, ймовірність народження хворих дітей. Для ФКУ, як автосомно-рецесивного захворювання, характерні такі ознаки: відносно невелика кількість хворих у родоводі, чоловіки та жінки успадковують хворобу однаково часто, захворювання успадковується по горизонталі родоводу (є не в кожному поколінні), батьки хворої дитини частіше фенотипові здорові, але є гетерозиготними носіями рецесивного мутантного гена (Aa), ймовірність народження хворої дитини в такій сім'ї становить 25 % [3].

Для виявлення гетерозиготного носійства у родичів хворих на ФКУ використовують навантаження ФА, при якому 100–200 мг ФА вводять всередину, після чого визначають його концентрацію в плазмі крові та добовій сечі. У фенотипово здорових гетерозиготних батьків хворої дитини спостерігається знижена толерантність до ФА, що свідчить про неповноцінність фенілаланін-гідроксисилазної системи та підтверджує спадковий характер захворювання [19].

Сучасними методами, які дають можливість виявити гетерозиготне носійство, є молекулярно-генетичні методи. Об'єктом дослідження є лімфоцити, амніоцити або клітини хоріона. Метод дає змогу проводити пренатальну діагностику шляхом амніоцентезу. Пряму діагностику мутантного гена проводять за допомогою синтетичних олігонуклеотидних зондів. Теоретично достовірність такого методу становить 100 %, однак можлива помилка в разі невідомої мутації [6].

Дитину, хвору на ФКУ, повинні спостерігати у лікар-генетик, педіатр та психоневролог для здійснення контролю за розумовим і психічним розвитком. Рання діагностика та дієтотерапія, яка розпочата до 4 тижнів, запобігають розвитку клінічної картини захворювання [3, 14, 23].

Отже, лікування ФКУ включає дієтотерапію, яку розпочинають з перших днів життя дитини. Вона включає: 1) меню вегетеріанського типу з використанням малобілкових продуктів харчування та 2) щоденне вживання лікувального продукту у вигляді суміші амінокислот або гідролізатів білка, що не містять ФА (Berlofen, Lofenelac, Gutmogen, Гіпофенат, Цимогран, Нофелан, Тетрафен, Феніл-фрі, Аналог-ХР, Максамід-ХР), з додаванням вітамінів та мікроелементів [1, 10, 11, 12, 21]. Заборонено додавати до харчових страв штучні підсолоджувачі Nutrasweet, аспартам (містить понад 50 % ФА, його торгова позначка E951) [2, 24, 25]. Обмежувати ФА хворому на ФКУ потрібно впродовж усього життя, але після 10-річного віку раціон розширюють. Молоко, овочі, фрукти вводять у дієту на підставі розрахунку ФА (1 г білка містить приблизно 50 мг ФА). У таблиці 4 наведено допустиму кількість ФА на добу для хворих на ФКУ залежно від віку [6].

Дієтичне лікування хворих дітей треба проводити під контролем ФА в сироватці крові. Показник має перебувати в межах 3–6 мг%. У таблиці 5 подана схема диспансерного спостереження дітей, хворих на ФКУ [6]:

Жінкам, які хворіють на ФКУ, рекомендується дотримуватися спеціалізованої дієти декілька місяців до зачаття дитини та під час вагітності [25].

Слід пам'ятати, що деякі лікарські засоби, зокрема антибіотики, церебралізин, лецитин різко та надовго спричиняють підвищення рівня ФА в сироватці хворих на ФКУ [1].

Висновки: 1. Фенілкетонурія – автосомно-рецесивне метаболічне захворювання, яке спричинене генною мутацією довгого плеча 12 хромосоми (12q22-q24.2), наслідком чого є відсутність фенілаланінгідроксилази.

2. У батьків, які є гетерозиготними носіями мутантного гена ФКУ, ймовірність народження хворої дитини складає 25 %. У фенотипово здорових гетерозигот спостерігається знижена толерантність до фенілаланіну. Інбридинг сприяє збільшенню частоти фенілкетонурії у популяції.

3. Клінічні прояви фенілкетонурії зумовлені токсичною дією фенілпірвіноградної, фенілоцтової та фенілмолочної кислот на центральну нервову систему, зниженням синтезу адреналіну та меланіну.

4. Діагноз фенілкетонурії ґрунтується на даних первинного масового скринінгу, сукупності клінічних та генеалогічних даних, результатах біохімічного та молекулярно-генетичного дослідження.

5. Рання діагностика та дієтотерапія запобігають розвитку клінічної картини фенілкетонурії.

Таблиця 4. Допустима кількість фенілаланіну для дітей різних вікових груп

Вік дитини	Кількість ФА (мг на 1 кг маси тіла)
Від народження до 2 міс	60
Від 2 до 3 міс	55–50
Від 3 до 6 міс	50–45
Від 6 міс до 1 року	45–40
Від 1 до 1,5 років	35–30
Від 1,5 до 3 років	30–25
Від 3 до 5 років	25–20
Від 5 до 11 років	20–15

Таблиця 5. Схема диспансерного спостереження дітей, хворих на фенілкетонурію

Заходи	Вік хворих			
	від народження до 1 року	1-3 роки	3-5 років	старші 5 років
Консультація генетика (невропатолога, психоневролога)	Кожні 3 міс	Кожні 4 міс	Кожні 6 міс	1 раз на рік
Консультація дієтолога	2 рази на тиж	2 рази на тиж	2 рази на міс	1 раз на рік
Аналіз крові на виявлення ФА	1 раз на 2 тиж	2 рази на міс	1 раз на міс	1 раз на 6 міс
Консультація психолога	Кожні 3 міс	Кожні 3 міс	Щорічно	Щорічно
Клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі	1 раз на півроку	1 раз на півроку	Щорічно	Щорічно
Біохімічний аналіз крові з дослідженням функції печінки та нирок	Щорічно			
Електроенцефалограма	Кожні 2 роки			
УЗД внутрішніх органів	Щорічно			

ЛІТЕРАТУРА

1. Клініка та генетика спадкових захворювань, що супроводжуються шлунково-кишковими та загальними абдомінальними симптомами / [О. Я. Гречаніна, Р. В. Богатирьова, О. М. Біловол та ін.] – Тернопіль : «Укрмедкнига», 2008. – С. 10–11; 156–160.
2. Помогайбо В. М. Генетика людини : навчальний посібник / В. М. Помогайбо, А. В. Петрушов. – К. : Видавничий центр «Академія», 2011. – С. 133–136.
3. Барціховський В. В. Медична біологія : підручник / В. В. Барціховський, П. Я. Шерстюк. – К. : ВСВ «Медицина», 2011. – С. 114–115, 151.
4. Сабадишин Р. О. Медична біологія : підручник / Р. О. Сабадишин, С. Є. Бухальська. – Вінниця : Нова Книга, 2008. – С. 206–207.
5. Медична біологія / [В. П. Пішак, Ю. І. Бажора, Ш. Б. Брагін та ін.] ; за ред. В. П. Пішака, Ю. І. Бажори : підручник. – Вінниця : НОВА КНИГА, 2004. – С. 219–221.
6. Медична генетика / [О. Я. Гречаніна, Г. Хоффманн, Р. В. Богатирьова та ін.] ; За ред. О. Я. Гречаніної, Р. В. Богатирьової, О. П. Волосовця : підручник. – К. : Медицина, 2007. – С. 181–212.
7. Баріляк І. Р. Медико-генетичний тлумачний словник / І. Р. Баріляк, Л. Є. Ковальчук, Г. В. Скибан. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. – 311 с.
8. Genes: PАН [Electronic resource] // U.S. National Library of Medicine – Access mode : <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/PАН>
9. Провокуюча дія ліків при генетичних порушеннях [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://biochemistry.ru/biohimija_severina/B5873Part74-494.html
10. Сміян І. С. Лекції з педіатрії / І. С. Сміян – Тернопіль : Підручники і посібники, 2006. – С. 258.
11. Педіатрія : навчальний посібник / [О. В. Тяжка, О. П. Вінницька, Т. І. Лутай та ін.] ; за ред. О. В. Тяжкої. – К. : Медицина, 2005. – С. 461.
12. Бужівська Т. І. Основи медичної генетики / Т. І. Бужівська – К. : Здоров'я, 2001. – С. 52.
13. Ленц В. Медицинская генетика / В. Ленц – М. : Медицина, 1984. – С. 99–101, 376–377.
14. Кулікова Н. А. Медична генетика / Н. А. Кулікова, Л. Є. Ковальчук – Тернопіль : Укрмедкнига, 2004. – С. 125–126, 164–165.
15. Гонський Я. І. Біохімія людини : підручник / Я. І. Гонський – Тернопіль : Укрмедкнига, 2002. – С. 426–427, 495.
16. Губський Ю. І. Біологічна хімія : Підручник / Ю. І. Губський – Київ – Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. – С. 261–262.
17. Скрининг новороджених по аналізу крові (тест Гатри) [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://deti.health-ua.org/video/medicinskie-manipulyacii-v-pediatrici/748.html>
18. Микробиологический ингибиторный тест Гатри [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://champrour.com/news/mikrobiologicheskij_ingibitornyj_test_gatri/2011-11-18-4464
19. Проба Фелинга [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://grinka.ru/proba_felinga.php
20. Dorland's illustrated Medical Dictionary – Philadelphia: W.B. Saunders company, 28-th American edition. – P. 1278.
21. Сміян І. С. Медична генетика дитячого віку / І. С. Сміян, Н. В. Банадига, І. О. Барірян – Тернопіль : Укрмедкнига, 2003. – С. 124–126.
22. H. Eldon Sutton. An introduction to human genetics / H. Eldon Sutton. – [Second edition]. – Printed in the United states of America, 1975. – (The University of Texas at Austin). – P. 195-199, 277, 480-483.
23. Medical Genetics / [Lynn B. Jorde, John C. Carey, Michael J. Bamshad et al.] – III-rd edition, 2006. – (The University of Utah Health Sciences Center). – P. 280–283.
24. Cecilie Starr . Human biology / Cecilie Starr, Beverly McMillan – Wadsworth Publishing company, 1995. – P. 397.
25. Sylvia S. Mader. Biology/ Sylvia S. Mader , Wm. C. Brown. – [Fourth edition]. – Wm.C.Brown Publishers, 1993. – P. 222-223.

CLINICAL AND GENETICAL PECULIARITIES OF PHENYLKETONURIA

©T. V. Bihunyak

SHEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine"

SUMMARY. Phenylketonuria is autosomal recessive metabolic disorder caused by gene mutation of long arm of 12 chromosome as a consequence of the absence of phenylalanine hydroxylase. Clinical manifestations of phenylketonuria conditioned of toxic effect of phenylpyruvic, phenylacetic and phenyllactic acids. Early diagnosis and diet therapy would prevent the development of symptoms of this disease.

KEY WORDS: phenylketonuria, autosomal recessive inheritance, monogenic disease.