

Результати дослідження та їх обговорення. В централізованій лабораторії ХСМГЦ за період проведення скринінгу з 1985 р. по теперішній час було обстежено 1380739 новонароджених 4-х областей України на ФКУ, виявлено 210 хворих: в Харківській області обстежено 642971 новонароджених, виявлено 78 хворих; в Полтавській області обстежено 284558 новонароджених, виявлено 53 хворих; в Чернігівській області обстежено 237458, виявлено 44 хворих; в Сумській області обстежено 215796 новонароджених, виявлено 35 хворих.

Як свідчать наведені дані найбільш висока частота спостерігається в Полтавській області (1:5369). Найбільш низька – в Харківській області (1:8243).

Аналіз зустрічаємості поліморфних алелів є найбільш інформативним для подальшого пошуку асоціацій ДНК-маркерів зі схильністю до спадково обумовлених хвороб в популяції. Селективний скринінг ДНК 42 родин з ФКУ дозволив визначити мутантний ген та підтвердити діагноз на молекулярному рівні.

Мутація R408W зустрічалась в 34 родин (81 %), у 23 (68 %) родин діти були гомозиготними носіями по мутації R408W. Мутація P281L зустрічалась в одній родині, мутація R158Q - в одній родині, мутація Y414C – в одній родині, мутація IVS10 – в одній родині, в 6-х родин була визначена не ідентифікована мутація. Дослідження генетичної гетерогенності дозволило визначити превалюючу мутацію для даної популяції, якою є мутація R408W.

З метою диференційної діагностики клінічних форм ФКУ, при виявленні гіперфенілаланінемії (ГФА), яка резистентна до лікування спеціалізованими продуктами харчування з низьким вмістом ФА, був проведений селективний скринінг атипичних форм ФКУ. Дослідження були виконані в лабораторії клінічної хімії та біохімії м.Цюрих, Швейцарія, проф. Нінад Блау. Досліджено 22 зразка крові (19 дітей з ГФА). Були отримані наступні дані:

- зниження активності дегідроптеринредуктази (ДГПР) – 9 (40,91 %),
- зниження рівня неоптерина – 10 (45,45 %),
- зниження рівня біоптерина – 2 (9,09 %),
- дефект ДГПР, редукція активності ферменту – 2 (10,53 %);
- часткова редукція активності, можливо, гетерозиготне носійство ДГПР – 4 (21,05 %) обстежених.

Висновки. Використання програм скринінгу дозволяє оцінити деякі особливості Північно-Східної популяції. Масовий скринінг дає можливість попередити розвиток важких клінічних проявів рецесивних порушень в популяції. Клініко-генетична оцінка новонароджених дозволяє не тільки виявити родини з вродженою та спадковою патологією, але й проводити ранню та індивідуальну корекцію порушень метаболізму в залежності від клініко-генетичної форми захворювання.

ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНОТИПУ ПАЦІЄНТІВ ІЗ МІТОХОНДРІАЛЬНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ

Гречанина Ю. Б., Гусар В. А.

Український інститут клінічної генетики ХНМУ, м. Харків, Україна, e-mail: mgc@ukr.net

Вступ. Поліорганність уражень при мітохондріальних порушеннях, прогресивний плин, тяжкий перебіг з кінцевою інвалідізацією, зростаюча кількість нозологічних форм, яким притаманні клінічний поліморфізм і генетична гетерогенність, наявність порушень енергетичного обміну не тільки при успадкованих, але і при набутих патологічних станах, ставили питання про визначення самого поняття мітохондріальної патології. І тільки інтенсивне вивчення мітохондріального геному і мітохондріальних хвороб дало можливість узагальнити це поняття і визначити його як МТХД – типовий патологічний процес, для якого не існує нозологічної і етіологічної специфічності (В.С. Сухоуков, 2007; І.Ф. Беленичев, В.І. Чернія, 2010) і вважати МТХД новим патобіохімічним механізмом нейродегенеративних розладів широкого спектру.

Мета дослідження. Вивчити фенотипові ознаки МТХД при різних етіологічних варіантах.

Матеріали і методи. Комплексне клініко-генетичне обстеження 203 пацієнтів із клінічно встановленим діагнозом МТХД (основна група - ОГ) і 142 особи без ознак МТХД (контрольна група – КГ). Проаналізовано 2445 молекулярно-генетичних досліджень поліморфізмів мтДНК та поліморфних варіантів генів ферментів фолатного циклу та 49 «точкових» мутацій.

Результати дослідження. Аналіз фенотипу пацієнтів із МТХД виявив найбільш значущі зміни у м'язовій та нервовій системі. Клінічно спостерігалась різна ступінь м'язової гіпотонії, в окремих випадках – дистонії. Морфологічно ці клінічні ознаки характеризувались симптомом «червоних рваних волокон», при поляграфічному дослідженні в таких випадках відзначалось зниження ферментної активності, при електронній мікроскопії – знайдені структурні і кількісні зміни мітохондрій, що супроводжувались м'язовою слабкістю, підвищеною стомлюваністю, дифузними м'язовими болями, атрофією і гіпотрофією м'язів. Такі зміни в ОГ1 знайдені у 103 (60,10 %) пацієнтів, тоді як в КГ – лише у 17 (11,97 %) осіб мали слабе ураження м'язів. Знайдені зміни підтверджені статистичними розрахунками і демонструють різницю фенотипових ознак між основною і контрольною групами. Поглиблене вивчення стану центральної нервової системи у обстежених пацієнтів дозволило знайти широкий діапазон змін, який свідчить, з одного боку, про діагностичну значущість клінічних ознак ураження ЦНС для діагностики МТХД, з другого – про певну специфічність, притаманну мітохондріальним дисфункціям. Генералізоване порушення травлення пов'язане з мітохондріальною дисфункцією – нейро-шлунково-кишковою енцефалопатією (MNGIE-синдром). При цьому захворюванні дебют кишкових симптомів спостерігався у дитячому або у постпубертатному періоді і виявлявся у вигляді хронічної діареї, стазу, нудоти і блювання, що призводило до виснаження і кахексії. Електрофізіологічні дослідження виявляли захворювання нервової системи і внутрішніх органів поряд з порушенням серцевої провідності; біохімічно мав місце лактат-ацидоз. Позакишкові симптоми відзначались різноманітністю, однак усі вони були характерними для МТХД. Крім ураження ШКТ, відзначалась затримка росту; з боку головного мозку – лейкоцистоз, клінічно – атаксія, офтальмоплегія, птоз, нейросенсорна глухота. Ураження черепно-мозкових нервів супроводжувалось дизартрією, дисфонією, прозопоплегією, нерідко розвивалась блокада серця. У хворих спостерігалась нестерпність фізичних навантажень, слабкість і «рвані червоні волокна», виявлені при біопсії м'язів. Перебіг синдрому MNGIE у всіх спостереженнях (12 пацієнтів) в процесі лікування змінився із прогресивного на стан тривалої ремісії. Грудна клітина була зміненою у 109 пацієнтів ОГ1 (53,69 %), проти 46 осіб КГ (32,39 %) Ці дані свідчать про те, що при МТХД слабкість м'язового каркасу і вторинна сполучнотканнна дисплазія стають причинами скелетних порушень.

Висновки. Відмічене найчастіше включення в патологічний процес органів і систем при поліморфізмах мтДНК тРНК – лізін: 8697G/A; 8860G; 8701G/A; 8856G/A; 8860A (CRS); 8251G/A; 8472C/T; 8448T/C; 8994G/A; 8337T/C; 8794C/T; 8584G/A; 8701A/G та при амінокислотній заміні тРНК-лізін (syn, thr/ala, pro/leu, met/val, met/thr, his/tyr, ala/thr) при цьому енцефалопатії частіше були асоційовані із поліморфізмом тРНК-лізін та новими мутаціями (тРНК-лейцин) (3624 A/G; 3594C/T; 3705G/A; 3505A/G; 3552T/A). Ураження м'язової, травної, офтальмологічної, серцево-судинної, ендокринної системи частіше було асоційовано з поліморфізмами тРНК-лізін. Ці дані доводять клінічну значущість поліморфізмів мтДНК як негативних мутацій у формуванні клінічних ознак МТХД.

ВИВЧЕННЯ ОКРЕМИХ ПОПУЛЯЦІЙНО-ГЕНЕТИЧНИХ МАРКЕРІВ, ПРИТАМАННИХ НАСЕЛЕННЮ УКРАЇНИ

Гречаніна Ю. Б., Гусар В. А., Гречаніна О. Я.

Український інститут клінічної генетики ХНМУ, м. Харків, Україна, e-mail: mgc@ukr.net

Вступ. Вивчення окремих популяційно-генетичних маркерів, притаманних населенню України, дозволяє оцінити епідеміологію спадкових захворювань, механізми формування фенотипових ознак та взаємодії факторів, які формують геномне здоров'я. Проведено дослідження характеру поліморфізмів мтДНК та епідеміологію поліморфних варіантів генів фолатного циклу за допомогою молекулярно-генетичних методів.

Мета дослідження: вивчити окремі популяційно-генетичні маркери притаманні населенню України.

Матеріали і методи. За допомогою сомато-генетичного, молекулярно-генетичного методів досліджень вивчено 57 пацієнтів з клінічно встановленим діагнозом мітохондріальної дисфункції, 86 осіб контрольної групи і 200 осіб із популяції українців в трьох поколіннях.

Результати дослідження. Розрахунок частот гаплотипів у популяційній вибірці показав наявність вираженого європеїдного компонента, представленого відповідними гаплогрупами (H, U, J,