

**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 слабке 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 сполучнотканинна 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,

T, V, HV, pre-V, I, W, X, N), сумарна частота яких склала 95,6 % з розподілом на групи H-33,5 %, U-20,9 %, J-11,7 %, T-6,7 %, V-5,4 %, HV-3,7 %, pre-V-2,9 %, I-2,1 %, W-2,1 %, X-2,5 %, N-1,2 %. Найбільша поширеність належала гаплогрупам H, U, J, T (72,8 %). Виявлена монголоїдна домішка (гаплогрупи A, B, C, D і Z) із частотою 2,0 %. Аналіз отриманих даних продемонстрував наявність євроспецифічних гаплогруп мтДНК: H, pre-v, V, J, T, U5, I, W, X, частота яких була 24,0 %, 2,0 %, 2,0 %, 12,0 %, 16,0 %, 18,0 %, 2,0 %, 2,0 % і 8,0 % відповідно, сумарна частота становить 86,0 %. Азійські гаплогрупи C і A виявлені із частотою 4,0 %. Висока частота гаплогруп T(16,0 %), U5(14,0 %), X(8,0 %) у досліджуваній вибірці, у порівнянні з контрольною, ймовірніше обумовлена нестабільністю позицій 16189 (тип мутації T→C, групи типів мтДНК U, T, X) і 16294 (тип мутації T→C, групи типів мтДНК T, U, X), що втримуються в основних нуклеотидних мотивах даних гаплогруп. Вказані позиції змінюють швидкість темпів мутацій і тим обумовлюють високу частоту МТХД. Встановлені 55 поліморфних позицій із найбільш варіабельними 16189 і 16204, визначений поліморфізм в генах тРНК<sup>lys</sup> та тРНК<sup>leu</sup> кодуєчного регіону. Поліморфізми в гені тРНК<sup>leu</sup> знайдені в типах ГВСІ, які визначають гаплогрупи 3705G/A – H; 3624 A/G – J; 3594 C/T – X; 3336 T/C – N1a; 3552 T/A – C. Відмічена в окремих випадках наявність широкого спектру поліморфізмів, які характеризували гаплогрупу T (1888G/A, 8697 G/A, 8860G, 11251 A/G, 11719 G/A, 11812 A/G, 14766 C/T, 14905 G/A, 15326 A/G, 15452 C/A, 15607 A/G, 15928 G/A) у пацієнтів із м'язовою гіпотонією, яка перебігає прогресивно. Знайдені поліморфізми у пацієнтів із типами ГВС I мтДНК, які визначають гаплогрупи H (8860G, 15326A/G, 14553 C/T (Val→ile)) та X (14470 T/C, 17196 G/A), мутація комплексу ND5 12706 C (Phe→leu) дозволили припустити вплив генетичного фону як одного із додаткових механізмів мутаційного процесу.

Проведене дослідження генетичної епідеміології поліморфних варіантів генів ферментів фолатного циклу у 200 новонароджених із популяції. Були вивчені генотипи та частоти алелів МТНFR C677T, A1298C, G1793A, MTRR A66G, RFC-1 G80A. Отримані дані свідчать про те, що українській популяції (у порівнянні із іншими популяціями) притаманна низька поширеність індивідів гомозиготних за алелем 677T МТНFR (7,04 %) і значна – за гетерозиготних 677CT (40,70%). Фермент МТНFR є ключовим ферментом не тільки для фолатного циклу, а і для метаболізму інших біологічно-активних процесів. Причетність мутації МТНFR C677T з одного боку до епігенетичних процесів, з другого – до маніфестації багатьох поширених хвороб доведена багаточисельними даними. Нами отримані дані про важливість взаємодії двох вивчених типів поліморфізмів - мітохондріального і поліморфних варіантів генів ферментів фолатного циклу.

## РОЛЬ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА МЕТИОНИНА В ФОРМИРОВАНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ СИНДРОМА ДАУНА

*Гречанина Ю. Б., Ефремова О. А.*

*Харьковский национальный медицинский университет,  
Харьковский специализированный медико-генетический центр,  
г. Харьков, Украина, e-mail: mgc@ukr.net*

**Введение.** В настоящее время, несмотря на развитие медико-генетического консультирования, пренатальной диагностики, частота синдрома Дауна (СД) в Украине остается стабильной. Хотя понимание СД как метаболической болезни до сих пор не распространено, с нашей точки зрения, увеличение дозы генов хромосомы 21 может быть причиной, биохимических нарушений, которые проявляются клеточной дисфункцией и формируют уникальный патогенез СД. Подавляющее большинство биохимических процессов в организме человека осуществляются в пределах циклов, среди которых фолатный цикл (ФЦ) занимает особое место, так как участвует в регуляции генной активности через феномен метилирования и влияет на многочисленные генетические процессы. Недостаток транссульфатирования гомоцистеина вследствие низкой активности цистатионин-бета-синтазы (CBS) ведет к формированию признаков соединительнотканной дисплазии (СТД) в симптомокомплексе гомоцистинурии. При СД, наоборот, имеет место тройная доза гена CBS. Поэтому мы предположили, что повышенная экспрессия признаков СТД у пациентов с СД может указывать на недостаточность метаболизма ФЦ, обусловленную носительством определенных генотипов по