

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^{lys} та тРНК^{leu} кодуєчного регіону. Поліморфізми в гені тРНК^{leu} 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

полиморфным локусам метилентетрагидрофолат – редуказы (*MTHFR* C677T) и метионин синтазы – редуказы (*MTRR* A66G).

Цель исследования. Выявление возможного влияния полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла на метаболические и клинические изменения у пациентов с СД.

Материалы и методы исследования. Общая выборка составила 133 пробанда: основная группа – 81 ребенок с СД, контрольная группа 52 ребенка. Методы исследования: сомато-генетическое исследование с синдромологическим анализом, цитогенетические, биохимические, молекулярно-генетические исследования, статистические.

Результаты и обсуждение. Исследование полиморфных вариантов генов ферментов ФЦ позволило установить вероятную распространенность среди детей с трисомией по хромосоме 21 носителей AG генотипа гена *MTRR* (53,3% при 28,9% в контроле, $p < 0,05$), а в контроле - GG генотипа данного локуса (44,2% и 25,4%, $p < 0,05$). В структуре компаундов *MTHFR/MTRR* отмечено достоверное накопления среди детей с СД случаев 677CC/66AG (30,7% при 15,4% в контроле), тогда как в контроле - 677CT/66GG (30,8% и 8,0% соответственно).

У пациентов с СД из Харьковской популяции установлено статистически значимое повышение по сравнению с контролем частоты признаков соединительнотканых дисплазий: кожи и подкожно-жировой клетчатки (67,4% и 22,6%), черепно-лицевого скелета (90,2% и 35,1%), костно-мышечной системы (78,7% и 29,7%), развитие которых достоверно связан с наличием генотипов *MTHFR* N / *MTRR* Htzg и *MTHFR* Htzg / *MTRR* Htzg.

Исследование аминокислот позволило установить достоверное снижение уровня метионина у детей с СД (в 24,3% при 8,7% в контроле, $p < 0,05$), что соответствует патогенетическим характеристикам нарушения биогенеза метионина: при снижении активности фермента *MTRR*, вследствие наличия полиморфных вариантов гена. Установлены статистически значимые изменения признаков фенотипа, ассоциированные с низким уровнем метионина. Средний уровень гомоцистеина у больных с СД составил $4,5 \pm 1,2$ мкмоль/л, у детей контрольной группы - $5,3 \pm 1,4$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Таким образом, средний уровень гомоцистеина у пробандов с СД был достоверно (на 17,8%) ниже, чем у детей контрольной группы.

Выводы. Полученные результаты позволили сделать вывод, что на тяжесть течения СД влияют не только развитие гипогомоцистеинемии с последующей гипометионинемией и дефицитом метилирования, но и наличие низкофункциональных аллелей ФЦ, особенно в сочетании с дефицитом витаминов В₁, В₉, В₁₂. С одной стороны, это является теоретическим обоснованием целесообразности разделения больных на группы тяжести заболевания, а с другой – требует разработки программы индивидуализации терапии каждого больного.

ОПЫТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПЕДИАТРА И ГЕНЕТИКА В ДИАГНОСТИКЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

*Гречанина Ю. Б., Яновская А. А., Колосюк А. С., Канюка М. В.
Харьковский специализированный медико-генетический Центр, Украина*

Введение. Манифестация врожденных дефектов метаболизма часто провоцируется интеркуррентными заболеваниями; в связи с этим проводилось обследование детей с подозрительными на дефекты метаболизма симптомами в педиатрической клинике общего профиля.

Цель работы — изучить спектр нарушений метаболизма у детей, находящихся в педиатрической клинике общего профиля.

Материалы и методы. Проводилось обследование детей сотрудниками Украинского института клинической генетики и ХСМГЦ на базе стационара ОДКБ № 1.

Детям проводилось сомато-генетическое обследование, уточняющая лабораторная диагностика в лабораториях ХСМГЦ, клинико-генеалогический анализ; после уточнения диагноза назначалась метаболическая терапия.

Результаты и обсуждение. В детском стационаре общего профиля в 2012 году было консультировано генетиком и обследовано 140 детей; из них 50 детей были направлены на консультацию в связи с врожденными пороками развития. В остальных случаях причины направления были следующими: эписиндром, в сочетании с полиорганными нарушениями – 19 детей; неврологические