

ГЕНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ХВОРИХ НА ПАРКІНСОНІЗМ В УКРАЇНІ

Коляда О. К.

Інститут Геронтології НАМН України, Київ, Україна

Вступ. Хвороба Паркінсона (ХП) відноситься до числа найбільш важких і поширених нейродегенеративних захворювань людини, характеризується хронічним прогресуючим перебігом, порушенням функції базальних гангліїв і важкою інвалідизацією хворих. При аналізі великих вибірок хворих було доведено, що наявність позитивного сімейного анамнезу є одним з провідних факторів ризику розвитку ХП. Для паркінсонізму є чітка тенденція до внутрішньосімейного накопичення випадків захворювання, а позитивний сімейний анамнез був знайдений у 10–24% хворих, причому ризик виникнення хвороби серед родичів першого ступеня споріднення варіює від 4 до 10%, значно перевищуючи (в 2–7 разів) загальнопопуляційний, що говорить про актуальність пошуку генів що приймають участь у розвитку захворювання.

Метою роботи є дослідження ролі поліморфних варіантів ряду генів та довжини теломер у розвитку хвороби Паркінсона.

Матеріалом для дослідження були зразки крові 216 пацієнтів з ХП та 300 осіб без неврологічних захворювань. Генотипування проводили методами ПДРФ, ПЛР в реальному часі та секвенування.

Результати. В результаті роботи створено банк ДНК пацієнтів з встановленим діагнозом ХП та людей відповідного віку без неврологічних порушень з України. Вперше в Україні проведено генотипування за мажорними мутаціями генів спадково-сімейних форм паркінсонізму (PRKN, LRRK2, SNCA, GBA) та генів CYP1A1, GSTM1, та APOE серед даної групи пацієнтів. Вперше у пацієнтів з України визначена довжина теломерних ділянок в лейкоцитах та клітинах буккального епітелію.

Висновки. За результатами роботи можна зробити висновок про те, що в Україні наявні специфічні мажорні мутації в гені PRKN та GBA що призводять до розвитку ХП, в той час як поширені в Європі мутації в гені LRRK2 не зустрічаються в українській популяції. Виявлено підвищений ризик розвитку ХП у носіїв нульового алелю за геном GSTM1 та гетерозигот e3/e4 за геном APOE. Встановлена кореляція між наявністю коротких теломерних повторів в клітинах буккального епітелію та віком прояву симптомів ХП, в той час як такої закономірності не виявлено при вивченні лейкоцитів.

БІОХІМІЧНИЙ ФЕНОТИП ХВОРИХ НА «АСПІРИНОВУ ТРІАДУ»

Кошель І. В., Ерстенюк Г. М., Попович В. І.

*Івано-Франківський національний медичний університет,
вул. Галицька 2, Івано-Франківськ, Україна, 76003.*

e-mail: porovuchvasyl@gmail.com

Вступ. Гіперчутливість або непереносимість до ацетилсаліцилової кислоти до останнього часу пояснювалась неімунологічними механізмами, оскільки визначити сенсibilізацію до вказаного препарату ні при БА, ні при РС не вдавалось. Таку парадоксальну дію аспірину пов'язували із порушенням метаболізму арахідонової кислоти, а причиною його порушення вбачали у прийомі аспірину або інших не стероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

Сьогоднішній концептуальний підхід до АТ полягає у погляді на її етіопатогенез, як метаболічної хвороби (ензимопатії). Принципова позиція патогенезу АТ, як метаболічної хвороби, полягає у первинному, генетично-детермінованому дефекті ключового ферменту метаболізму ненасичених жирних кислот, зокрема арахідонової – циклооксигенази (рис. 1). **Клініко-біохімічний метод** дозволив визначити біохімічний фенотип організму при АТ – від первинного продукту гена (функція ЦОГ) до кінцевих метаболітів.

Результати та обговорення. Розшифровка біохімічного фенотипу хвороби дала можливість виділити головну ланку патогенезу – “генетичний блок” фізіологічного метаболізму АК з наступним порушенням ланцюга біохімічних процесів. Як наслідок порушення функції ЦОГ, блокується циклооксигеназний шлях метаболізму жирних кислот (зокрема арахідонової). Накопичення продуктів обміну речовин вище генетичної блокади приводить до інактивації фосфоліпаз, які приймають



Рис. 1 Схема «біохімічного фенотипу» хворого на аспіринову триаду

участь в метаболізмі фосфоліпідів клітинних мембран. Для метаболізму накопичених продуктів включаються обхідні шляхи. Найбільш важливі з них - активація ліпооксигеназ та ферментів перекисного окислення. Це закінчується накопиченням великої кількості лейкотрієнів (ЛТ), вільних радикалів, ліпоперекисів і ін. В фізіологічних умовах інтенсивність обхідних процесів невелика, в крові визначається тільки слідові значення їх метаболітів. ЛТ, як продукти ліпооксигеназного шляху, проявляють виразні біологічні ефекти, вони посилюють проникність судин і індукують утворення слизистого секрету. Крім того, ЛТ є потужним еозинофільним хемоатрактантом - еотаксином. Еотаксини відіграють основну роль в вибірковій міграції еозинофілів *in vivo* та *in vitro*. Фактично, в контексті хронічного запалення і поліпозного росту було продемонстровано, що еотаксини відповідають за накопичення еозинофілів в запальних тканинах, особливо в тканинах багатих ІЛ-5. Просочування і накопичення плазменних білків в тканинах поряд з еозинофільним запаленням, як проявами біологічних ефектів лейкотрієнів, є основною патогенетичною ланкою поліпозного росту. Крім того, накопичення фосфоліпідів і еотаксинів (зокрема лейкотрієнів) реалізовує механізми затримки апоптозу, а саме ці процеси є провідними в формуванні поліпозного росту.

Особливістю патогенезу метаболічних хвороб є не тільки інтоксикація метаболітами вище генетичної блокади і обхідного шляху, а і дефіцит очікуваних після генетичної блокади продуктів, зокрема простагландинів. Посилене накопичення ЛТ при відсутності антагоністичного впливу ПГ, сприяє швидкій реалізації їх біологічних ефектів в тканинах, особливо в слизовій оболонці респіраторного тракту. У хворих розвивається картина РС, спочатку не продуктивного, а потім поліпозного. Бронхіальна астма, яка як правило розвивається на фоні РС, набуває неприривно-прогресивного перебігу із схильністю до частих астматичних статусів. Патогенез АТ як метаболічного захворювання чітко обґрунтовує прогресивний, тяжкий, рецидивуючий перебіг як поліпозу, так і бронхіальної астми, який пов'язаний з безперервним накопиченням агресивних метаболітів. Власне цими процесами і пояснюється резистентність захворювання до традиційних методів лікування.

В перебігу любого метаболічного захворювання є метаболічні кризи, які провокуються так званими ініціюючими факторами. При АТ таким чинником є ацетилсаліцилова кислота. Загальновідомо, що її прийом значно погіршує перебіг захворювання, зокрема закладання носа і бронхоспазм, аж до розвитку тяжкого астматичного стану. У пацієнтів, в яких діагноз АТ не встановлений, прийом аспірину викликає клінічну маніфестацію захворювання. Враховуючи особливу тяжкість симптомів РС і БА в таких випадках, треба говорити про розвиток у хворих метаболічного кризу, який на жаль розцінюється сьогодні як реакція гіперчутливості на прийом аспірину.

Висновки. Подальше вивчення особливостей біохімічного фенотипу, а відповідно і закономірностей формування та перебігу АТ, як метаболічної хвороби, дасть змогу розробки етіопатогенетично обґрунтованих методів ефективного лікування та ранньої діагностики цієї тяжкої інвалідизуючої хвороби.

ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ РИНОСИНУЇТІВ, АСОЦІЙОВАНИХ ІЗ ПОРУШЕННЯМ ТРАНСМЕМБРАННОГО ПЕРЕНОСУ ХЛОРУ У ДІТЕЙ

Кошель І. В., Попович В. І.

*Івано-Франківський національний медичний університет,
вул. Галицька 2, Івано-Франківськ, Україна, 76003
e-mail: popovychvasyl@gmail.com*

Вступ. В останні роки збільшується кількість дітей, хворих на хронічні гнійні, гнійно-гіперпластичні риносинуїти, причому часто захворювання набуває прогресуючого характеру та погано піддається традиційним методам лікування. В багатьох випадках причиною є дисфункція білка CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator), що відповідає за транспорт іонів хлору через мембрани клітин. Значна кількість CFTR знайдена в субмукозних залозах дихальних шляхів. Порухення транспорту хлору проводить до зміни проникності мембран для молекул води і, як наслідок, дегідратації та згущенню секрету. В'язкий і густий слиз паралізує роботу мукоциліарного транспорту (МТС). Вірусні і вірусно-бактеріальні асоціації на фоні різкого порушення МТС приводять до формування хронічного рецидивуючого запального процесу.

Муколітична терапія є невід'ємною частиною лікування риносинуїтів. Синупрет, попри секролітичну дію, яка співставима з деякими синтетичними препаратами, володіє ще протизапальною, імуномодулюючою, противірусною та антибактеріальною дією. Згідно новітніх даних Синупрет підвищує проникність CFTR-каналів, покращує проникність і секрецію хлоридів респіраторним епітелієм, що посилює гідратацію золь фази, нормалізує в'язкість секрету і активує МТС.

Метою дослідження було дослідження ефективності Синупрету у дітей з хронічним гнійним та гнійно-гіперпластичним риносинуїтом, асоційованим з функціональною неповноцінністю хлорних каналів.

Матеріали і методи. Клінічний діагноз у всіх пацієнтів визначався на підставі скарг, анамнезу, клініко-ендоскопічного, радіологічного дослідження, доповнювався лабораторними дослідженнями. Функціональна неповноцінність хлорних каналів визначалась за допомогою «потового» тесту. Клінічно значимою вважалась концентрація хлоридів поту понад 30 ммоль/л.

Результати і обговорення.

Досліджувана (основна) група: 7 хворих дітей у віці від 3 до 17 років, що отримували «Синупрет» в звичайному віковому дозуванні 3 рази на день в комплексі з базовою терапією (туалет, анемізація носової порожнини, іригаційна терапія сольовими розчинами, топічні гормональні та антибактеріальні засоби). **Контроль:** ретроспективні дані цих же хворих, які до встановлення функціональної неповноцінності хлорних каналів в комплексі з базовою терапією отримували синтетичний секретолітик. Клінічна оцінка ефективності препарату «Синупрет» проводилась на 3-й, 10-й та 14-й день лікування. Дані порівнювались із станом до лікування.

Утруднення носового дихання і значна кількість виділень в перший день лікування відмічалось у всіх без винятку хворих. Початок регресії цих симптомів відбувався вже на третю добу лікування.