

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК:616-056.76:576.311.347:575.174.015.3

### СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ АССОЦИИ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА MTHFR 677C/T

**Ю.Б. Гречанина**<sup>1,2</sup>**Е.Я. Гречанина**<sup>1,2,3</sup>**Л.В. Молодан**<sup>1</sup>**О.В. Васильева**<sup>1</sup>**В.А. Гусар**<sup>2</sup><sup>1</sup>Харьковский национальный  
медицинский университет<sup>2</sup>Харьковский специализиро-  
ванный медико-генетический  
центр<sup>3</sup>Украинский институт  
клинической генетики  
Харьковского национального  
медицинского университета

e-mail: mcg@ukr.net

В статье рассматривается задача изучения ассоциации митохондриальной патологии с дефицитом ферментов фолатного цикла, что позволит усовершенствовать дифференциально-диагностические критерии митохондриальных заболеваний и нарушений обмена серосодержащих аминокислот и приблизиться к индивидуальной терапии митохондриопатий.

Ключевые слова: митохондриопатия, фолатный цикл, полиморфизмы генов.

**Введение.** Со времени установления высокой частоты аллеля С677Т MTHFR в Украине, в Украинском институте клинической генетики Харьковского национального медицинского университета (УИКГ ХНМУ), проводится изучение его ассоциаций с митохондриальной и ядерной моногенной патологией [1]. Было изучено распределение частоты аллеля С677Т MTHFR и аллеля А66G MTRR в различных этнических группах и установлена наибольшая частота Т аллеля в Италии, Франции, России, Украине (46,8; 36,1; 41,2; 27,4 соответственно). Частота G аллеля наиболее высокая в России, Франции, Украине и Италии (0,64; 0,57; 0,57; 0,52 соответственно) [2].

Учитывая тот факт, что дефицит ферментов фолатного цикла приводит к снижению метилирования ДНК и потере защиты от вредных рецессивных мутаций, нам представлялся неслучайным феномен ассоциаций полиморфизма и экспрессии точечных мутаций (по-видимому, мажорных) [3].

**Цель исследования.** Изучение ассоциации митохондриальной патологии с дефицитом ферментов фолатного цикла.

**Материалы и методы.** Частоты аллелей С677Т MTHFR и А66G MTRR рассчитаны на основе результатов скрининга полиморфизмов в генах системы фолатного цикла, который проводится с 2008 г. в УИКГ ХНМУ и насчитывает 1238 пациентов с дефицитом фолатного цикла. Среди них установлено существенное количество генетических компаундов. Наибольшее разнообразие нозологических форм (у 167 пациентов) наблюдалось при гетерозиготном компаунде С677Т Htzg/ А66G Htzg и при сочетании С677Т Htzg/А66G Hmzg (159 пациентов).

**Результаты и обсуждение.** Приводимое наблюдение за семьей П. подтверждает клиническую значимость указанных ассоциаций и раскрывает возможности патогенетической коррекции.

Мать ребенка А., 14 лет, обратилась в УИКГ ХНМУ для уточнения диагноза. Диагноз у сына при поступлении: синдром Луи-Бар, синдром дефицита внимания, соединительно-тканная дисплазия. При обращении мальчик жаловался на неустойчивость походки, приводящей к частым падениям, общую слабость, дефицит внимания, частые простудные заболевания, частые головные боли (преимущественно в лобной области) без видимой причины. Сестра пробанда – Т., 15 лет, также предъявляла жалобы на частые головные боли в лобной области, периодические обморочные состояния, постоянную слабость и утомляемость, боли в нижних конечностях (коленных суставах и икроножных мышцах).

В фенотипе пробанда и сибса обращают на себя внимание астенический тип телосложения, долихоцефалия, телеангиэктазии и невусы на коже, «мраморность» кожных покровов, незначительный птоз, голубые склеры, умеренная гипермобильность суставов, мышечная гипотония, сколиоз. В фенотипе матери – ожирение, птоз, «мраморность» ладоней, выраженная гипотония мышц, мезодермальная дисплазия (рис. 1-2).



Рис. 1. Фенотип пробанда



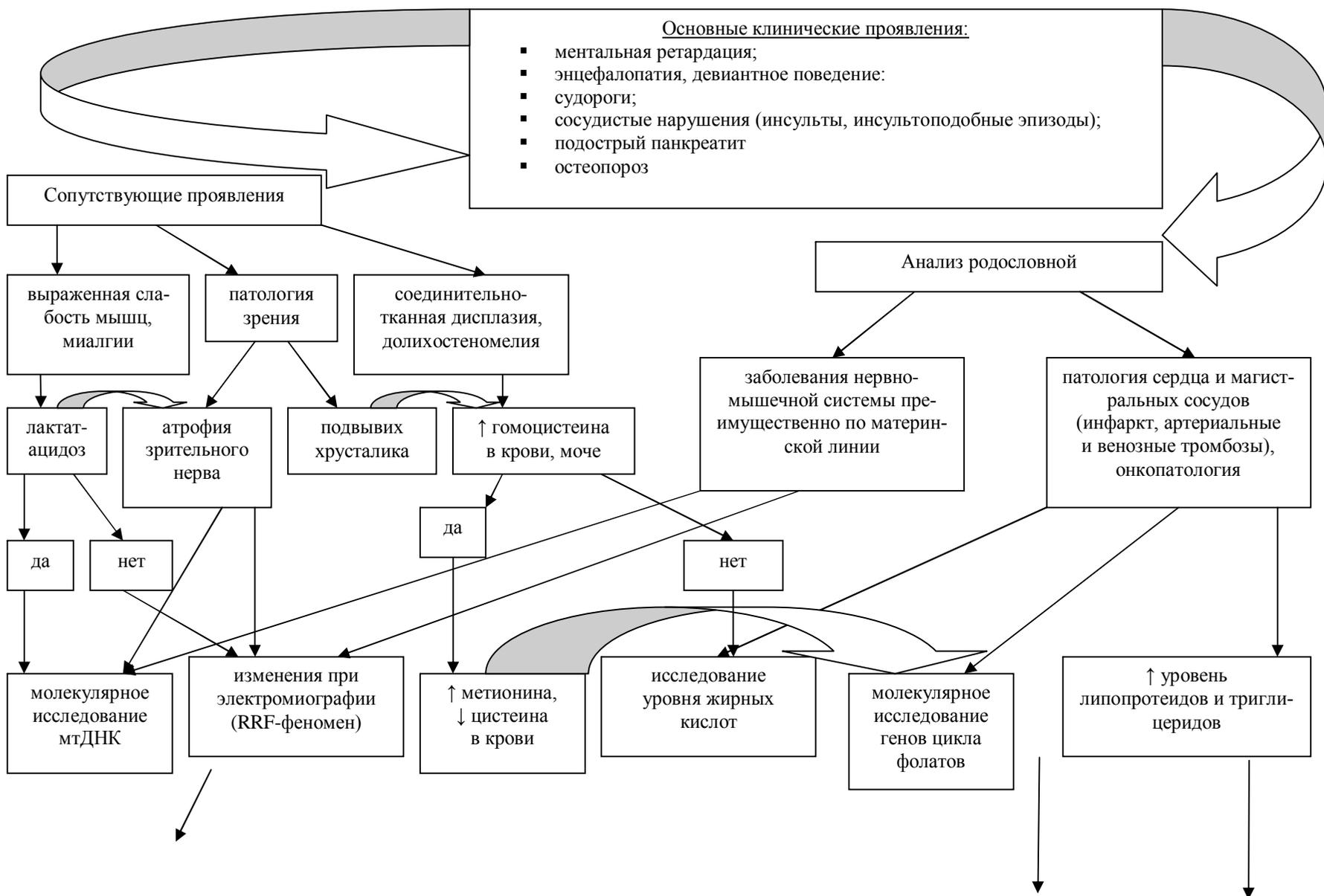
Рис. 2. Фенотип матери и сибса

В неврологическом статусе пациентов определялись признаки пирамидной недостаточности и миопатического синдрома.

Таблица 1

### Сравнительная характеристика результатов обследования матери и детей

Методы исследования	Пробанд	Сибс	Мать
Электромиография	Аксональная нейропатия малоберцового нерва, признаки нейропатии лучевого и икроножного нервов справа	Аксональная нейропатия икроножного нервов справа	Аксональная нейропатия малоберцового нерва, признаки нейропатии лучевого и икроножного нервов справа
Доплерография	Регионарная ангиодистония в каротидном и вертебробазиллярном бассейнах	Регионарная ангиодистония. Асимметрия кровотока	Регионарная ангиодистония
Эхокардиоскопия	Пролапс митрального клапана 1 ст.	Дополнительная хорда в полости левого желудочка	Пролапс митрального клапана 1 ст.
УЗИ внутренних органов	Периваскулярная инфильтрация печени, признаки панкреатопатии, периваскулярная инфильтрация почечных синусов, визуализация надпочечников	Периваскулярная, перибиллярная инфильтрация печени, признаки панкреатопатии, косвенные признаки гастрита, признаки солевого диатеза, визуализация надпочечников	Умеренная гепатомегалия, жировой гепатоз, хронический панкреатит, желчекаменная болезнь, мочекаменная болезнь
ВЭЖХ аминокислот крови	Следы метилглутимина, ↓ орнитина, глутамина	Следы цистотионина, ↓ глутамина, аспарагина	Следы метилглутимина, ↓ уровень глутамина
Лактат крови	1,26 ммоль/л (N= 0,2-2,2)	1,09 ммоль/л (N= 0,2-2,2)	2,77 ммоль/л (N= 0,2-2,2)
Полярнографическое исследование митохондриальных ферментов	↓ дыхательного коэф-та, коэф-та фосфорилирования малата, аскорбата, скорости фосфорилирования	↓ дыхательного коэф-та, коэф-та фосфорилирования малата, скорости фосфорилирования	↓ дыхательного коэф-та, коэф-та фосфорилирования аскорбата, сукцината, скорости фосфорилирования
Полиморфизмы в генах фолатного цикла	Не обнаружены	Htzg MTHFR 677C→T (A222V)	Htzg MTHFR 677C→T (A222V)



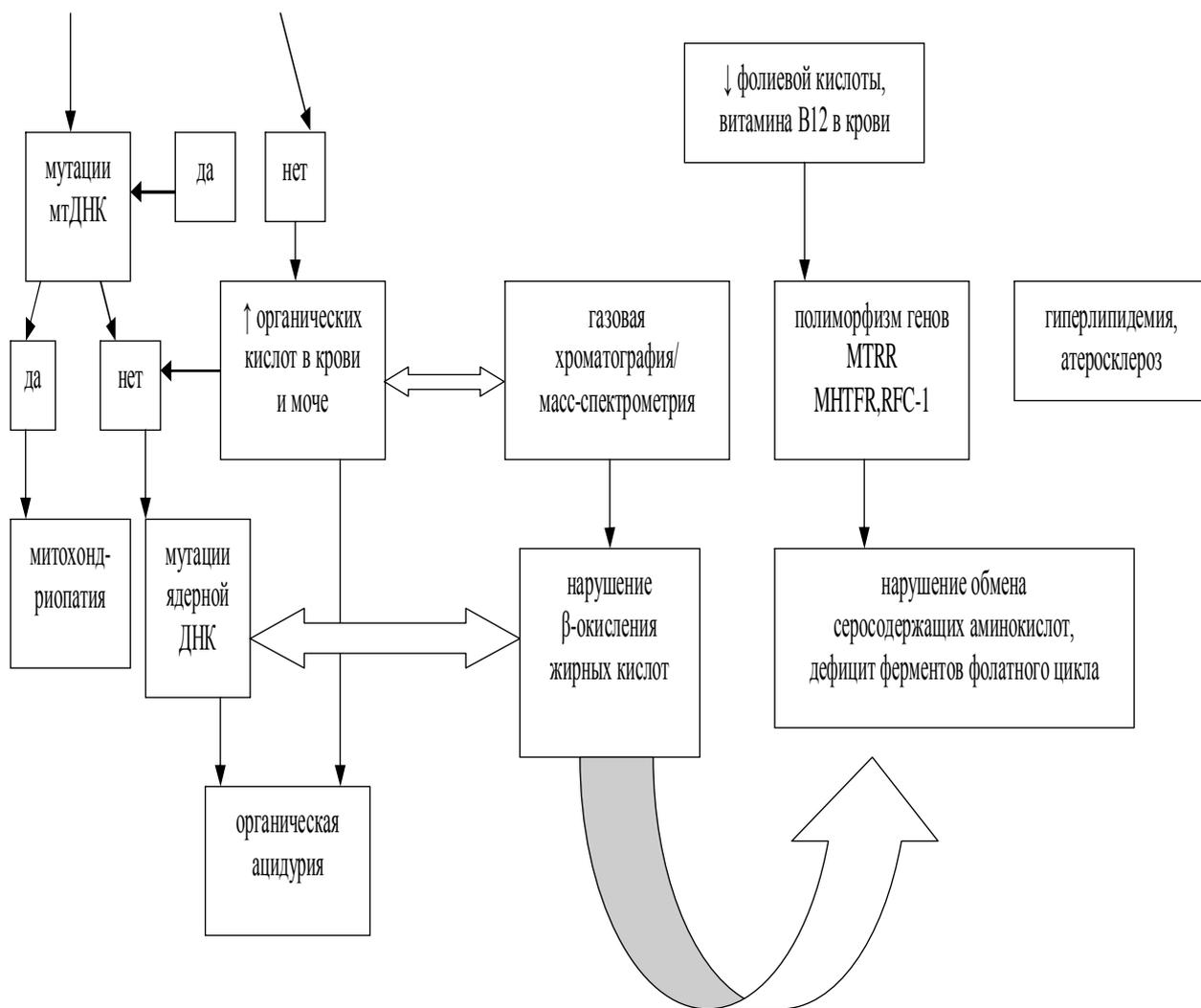


Рис. 3. Дифференциально-диагностические критерии митохондриальных заболеваний и нарушений обмена фолатов.



Анализ родословной выявил отягощенность тромбофилией, эпилепсией, нефропатией, эмфиземой легких, циррозом печени, врожденной катарактой.

Результаты дополнительных методов исследований семьи (биохимических, молекулярных, инструментальных) приведены в табл. 1.

**Выводы.** Полученные данные позволили заподозрить семейный случай митохондриального заболевания, более всего соответствующий синдрому MELAS (митохондриальная энцефалопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами). У сибса и матери пробанда патология реализовалась на фоне снижения активности ключевого фермента фолатного цикла – МТНFR, о чем свидетельствует клиническая картина заболевания и обнаруженный полиморфизм. Однако абсолютным доказательством могут служить определение самого феномена гипометилирования и обнаружение мутации в мтДНК, ассоциированной с MELAS-синдромом.

Введение скрининга на полиморфные гены фолатного цикла, нарушение которого присуще украинской популяции, позволило установить определенные закономерности влияния генотипа на фенотип больных и разработать дифференциально-диагностические критерии митохондриальных заболеваний и нарушений обмена серосодержащих аминокислот (рис. 3). Дальнейшие исследования ассоциаций митохондриальной патологии с дефицитом ферментов фолатного цикла позволят усовершенствовать эти критерии и приблизиться к индивидуальной терапии митохондриопатий.

### Литература

1. Гречанина, Е. Я. Наследственные нарушения обмена серосодержащих аминокислот / Е. Я. Гречанина, Р. Маталон, Ю. Б. Гречанина [и др.] // Рос. вестник перинат. и педиатрии., 2009. – № 1. – С. 53– 61.
2. Grechanina E. Y. Genetic Polymorphisms of Methylenetetrahydrofolate Reductase, Methionine Synthase Reductase, and Reduced Folate Carrier-1 in a High Neural Tube Defect Risk Population / E. Y. Grechanina, R. K. Matalon, B.B. Holmse [et al.] // J. Inherit. Metab. Dis. – 2007. – Vol. 30 (1). – P. 30.
3. Ulrey, C. L. The impact of metabolism on DNA methylation / C. L. Ulrey, L. Liu, L. G. Andrews, T. O. Tollefsbol // Hum. Mol. Genet. – 2005. – Vol. 14. – P. 139–147.

## FAMILY CASE OF ASSOCIATION OF MITOCHONDRIAL DISEASE WITH GENE MTHFR 677C/T POLYMORPHISM

Y.B. Grechanina  
E.Y. Grechanina  
L.V. Molodan  
O.V. Vasilyeva  
V.A. Gusar

In the article is considered the task of examining the association of mitochondrial disease with deficiency of the folate cycle enzymes that will improve the differential diagnostic criteria of mitochondrial disease and metabolic disorders of sulfur-containing amino acid and approach of individual therapy of mitochondriopathy.

Key words: mitochondriopathy, folate cycle, polymorphisms of genes.

<sup>1</sup>*Kharkov national medical university*

<sup>2</sup>*Kharkov specislizd medicogenetical centr*

<sup>3</sup>*Ukranian Institution of clinical genetics of Kharkov national medical university*

e-mail: mcg@ukr.net