

МІТОХОНДРІАЛЬНІ ХВОРОБИ ЯК МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНА ПРОБЛЕМА

Вивчення особливостей перебігу мітохондріальних хвороб та знання основних клінічних симптомів, що характерні для різних синдромів цієї патології, є досить актуальним на сьогоднішній день, оскільки вони займають 1,6% серед здорового населення, а серед хворих, із множинним одночасним ураженням нервової, скелетної, респіраторної, серцево-судинної систем порушення енергетичного обміну зустрічається у 45%.

У 1981 році в лабораторії Медичного дослідницького центру у Кембриджі науковою групою Сенгера Ф., була розшифрована нуклеотидна структура ДНК мітохондрій (мтДНК) людини, пізніше названою хромосомою 25 або М-хромосомою [2]. Вивчення особливостей перебігу мітохондріальних хвороб та знання основних клінічних симптомів, що характерні для різних синдромів цієї патології, є досить актуальним на сьогоднішній день, оскільки вони займають 1,6% серед здорового населення, а серед хворих, із множинним одночасним ураженням нервової, скелетної, респіраторної, серцево-судинної систем порушення енергетичного обміну, зустрічається у 45% [3].

Енергетичні потреби клітин забезпечуються за допомогою гліколізу чи окислювально-відновлювальних процесів. Останні здійснюються за рахунок роботи 60 генів (5 комплексів) дихального ланцюга мітохондрій, тільки 13 з яких локалізуються в М-хромосомі, інші – ядерні гени; між усіма генами існує тісний, добре скорегований взаємозв'язок.

Будь-яке порушення в генах дихального ланцюга супроводжується розвитком спадкової патології, а саме, мітохондріальних хвороб. Мутації в генах, розташованих в ядерних хромосомах, є також причиною мітохондріальних хвороб, що успадковуються за законами Менделя. Якщо ушкоджені гени М-хромосом, – виникають хвороби з цитоплазматичною (материнською) успадкованістю, бо велику цитоплазму з мітохондріями мають лише яйцеклітини. Тобто, в цьому випадку хворобу передають тільки жінки, однак хворіють особи обох статей. Можливі спорадичні випадки мітохондріальних хвороб, нові мутації в ядерних чи мітохондріальних генах. Ушкодження генів мітохондрій соматичних клітин може відбуватися в окремих тканинах чи органах і викликати патологію з переважним ураженням певного органа [1].

Максимальна кількість копій присутня в зрілій яйцеклітині – порядку 100000. Якщо мутація виникає в одній із молекул ДНК мітохондрій, то утворюється внутрішньоклітинна суміш мутантних і нормальних молекул. Таке явище називається гетероплазмією. Явище клітинного розподілу мутантних і нормальних мітохондрій називається реплікаційною сегрегацією. Обидва типи мтДНК в процесі поділу клітини розподіляються випадково між дочірніми клітинами, тому в наступних

поколіннях, частина клітин можуть мати тільки нормальні мтДНК, друга частина – тільки мутантні, а третя частина – і ті і інші типи мтДНК.

Генетична класифікація мітохондріальних хвороб базується на їх розподілі по групах за умовами успадкування: 1. Дефекти ядерної ДНК, різні мутації, що зумовлюють: а) дефекти транспорту субстрату; б) дефекти утилізації субстрату; в) дефекти ферментів циклу Кребса; г) дефекти процесів окислювання-фосфорилювання; д) дефекти дихального ланцюга; е) дефекти постачання білків. 2. Дефекти мітохондріальної ДНК: а) спорадичні масштабні перебудови; б) точкові мутації в структурних генах; в) точкові мутації в генах, що взаємодіють зі структурними генами. 3. Дефекти міжгеномних сигналів: а) аутосомно-домінантні множинні делеції мітохондріальної ДНК; б) аутосомно-рецесивне пригнічення функції мітохондріальної ДНК. 4. Набуті пошкодження мітохондріальної ДНК під впливом дії шкідливих чинників: а) токсинів, наприклад 1-метил-4-феніл-1, 2, 3, 6-тетрагідропіридин; б) ліків, наприклад зидовудин, і в процесі старіння.

Найбільш часті органопатії при мітохондріальних хворобах у результаті дефектів дихального ланцюга: ЦНС: ураження мозку, пре-, перинатальна енцефалопатія у вигляді дегенеративних процесів у мозку (гліоз, гіпотрофія, судомний синдром (резистентний до терапії), поліневропатія, патологічні рефлексії, зниження чутливості, летаргія, кома, затримка психомоторного розвитку, атаксія, дистонія, зменшення розмірів турецького сидла. Очі: амбліопія, офтальмоплегія, пігментний ретиніт, атрофія зорових нервів, ністагм, катаракта. Серце: кардіоміопатія (гіпертрофічна), аритмії, порушення провідної системи серця. Печінка: прогресуюча печінкова недостатність (особливо у немовлят), помірна гепатомегалія, неоднорідність паренхіми печінки. Селезінка: спленомегалія, неоднорідність паренхіми. Нирки: тубулопатія (синдром Фанконі), нефрит, ниркова недостатність, пієлоектазія. Шлунково-кишковий тракт (ШКТ): рецидивне блювання, діарея, атрофія ворсин, порушення екзокринної панкреатичної функції. Ендокринна система: низький зріст, цукровий діабет. Кістковий мозок: панцитопенія, макроцитарна анемія. Шкіра: раннє старіння, недостатній розвиток підшкірно-жирової клітковини. Скелет: аномалії розвитку. Крім того, у хворих відмічаються прогресуючий перебіг захворювання, лактат-ацидоз та специфічний фенотип (низький зріст, тонке волосся, голубі склери, високе піднебіння).

Серед мітохондріальних хвороб за материнським типом успадкування розрізняють синдроми: MERRF (мітохондріальна енцефаломіопатія з лактат-ацидозом та нападоподібним перебігом, точкова мутація в гені лейцинової тРНК) – захворювання, яке вперше описане в 1980 році. Початок захворювання в 3-65 років; патологія ЦНС проявляється міоклонусом, атаксією, деменцією з глухотою, атрофією зорових нервів, порушенням глибокої чутливості, відмічається лактат-ацидоз; MELAS міокардіопатія, атаксія-сліпота (точкова мутація в гені АТФ-ази 6); в основі патогенезу – точкової мутації мтДНК. Клініка

захворювання маніфестує, коли мутантна мтДНК сягає 56-95%. Перші прояви захворювання виникають у 6-10 років. Початковими симптомами часто є судоми, які резистентні до терапії, рецидивуючий головний біль, блювання та анорексія. З часом у хворих розвивається деменція. Хворі низькорослі, у них наявні атрофія зорових нервів, лихоманка, мозочковий синдром, порушення серцевої провідності (АВ-блокада), цукровий діабет, гіпопаратиреоз. LHON (Вебера спадкова атрофія зорових нервів, декілька точкових мутацій в генах I комплексу дихального ланцюга (*NADH dehydrogenase*)). Синдром описаний в 1971 році, Теодором Лебером. Встановлено 10 точкових мутацій Мітохондріальної ДНК (мтДНК), які ведуть до зміни амінокислотного складу поліпептидів комплексу I дихального ланцюга.

Синдром Кернса-Сейра-пігментний ретиніт, прогресуюча зовнішня офтальмоплегія, повна блокада серця, був описаний в 1958 році, але делеція мтДНК була виявлена за допомогою молекулярно-генетичних досліджень, лише в 1989 році. Початок захворювання частіше у віці 4-18 років, тремор, зниження інтелекту, прогресуюча зовнішня офтальмоплегія, пігментний ретиніт.

Синдром Пірсона – рефракторна сидеробластна анемія з вакуолізацією клітин кісткового мозку та екзокринною дисфункцією підшлункової залози, описаний у 1979 році. Синдром зумовлений делецією мтДНК. Можлива фенотипічна трансформація синдрому Пірсона в синдром Кернса-Сейра. Критерії діагнозу синдрому: початок захворювання з народження, в перші місяці життя – порушення функції підшлункової залози; гіпопластична анемія, інколи енцефаломіопатія, атаксія, деменція, прогресуюча зовнішня офтальмоплегія.

NARP – синдром (нейропатія, атаксія, пігментний ретиніт). Вперше описаний в 1990 році.

Захворювання обумовлено точковою мутацією мтДНК. Аномальна мтДНК призводить до порушення активності АТФази, з'являється дефект окислюваного фосфорилювання та зниженню накопичення АТФ клітиною [2].

Дефіцит комплексу 1(*NADH:CoQ-редуктаза*) – описаний у 1974 році. Успадкування – аутосомно-домінантне, можливо рецесивне Х-зчеплене. Виділяють 3 варіанти дефіциту: 1. Неонатальний, для якого характерні м'язова гіпотонія, затримка психо-моторного розвитку, серцево-судинна недостатність. Смерть настає в перші місяці життя. 2. Ранній дитячий, який характеризується регресом нервово-психічного розвитку, прогресуючою енцефалопатією (зниження пам'яті, емоційна лабільність), судомами, які резистентні до терапії, атаксією, глухотою, пігментним ретинітом, можливе сполучення зі спастичним парезом та розумовою відсталістю. 3. Варіант асоційований із синдромом MELAS. Перебіг синдрому прогресуючий, прогноз несприятливий при неонатальному дебюті [5].

Трихополідистрофія Менкеса – описана в 1962 році, тип успадкування Х-зчеплений, рецесивний. У жінок ця хвороба зустрічається

тільки з хромосомною аномалією. Захворювання обумовлене дефектом обміну та транспорту міді. Клініка класичної форми характеризується: захворювання починається з перших тижнів життя, діти не додають у вазі, ЗПМР, наявні гіпотрофія, гіпотермія, генералізовані судоми, міоклонуси, обличчя гіпомімічне з низьким переніссям ("обличчя херувіма"), незвичайне волосся та шкіра, атрофія зорових нервів, мікрокісти сітківки [6, с. 49].

Порушення окислення жирних кислот (ЖК). Генетичні дефекти окислення жирних кислот проявляється у ранньому дитинстві, часто гіпокетонемічній комі, довгому голодуванню, операції, інфекції, проте деякі форми порушеного транспорту жирних кислот відрізняються пізнім початком і щодо доброякісним перебігом. При гіперамоніємії можуть проявлятися симптоми печінкової недостатності. Дефекти окислення викликають міопатію, біль, гострий міоліз при фізичному навантаженні, кардіоміопатії. Усі дефекти окислення жирних кислот успадковуються за аутосомно-рецесивним типом.

Дефіцит ацил-Со-А-дегідрогенази жирних кислот з довгим вуглеводним ланцюгом (VLCAD). Описаний у 1985 році, тип успадкування – аутономно-рецесивний. Мутантний ген локалізований на довгому плечі 2 хромосоми. Прояви синдрому: блювання, нудота, м'язова гіпотонія, судоми, кома, респіраторний дистрес-синдром, кардіоміопатія, міальгії, гепатомегалія, мікроцефалія, ЗПМР. Відмічається органічна ацидурія [5].

В останні роки отримала розвиток так звана мітохондріальна теорія старіння, в основі якої лежать два припущення. По-перше, передбачається, що мутації мітохондріальної ДНК (МтДНК) накопичуються з віком і можуть досягати значної частоти. Однак, це припущення не може пояснити роль мтДНК в старінні, оскільки кожна клітина містить кілька мітохондріальних геномів. Випадковий мутагенез буде призводити до формування розмаїття різних типів мутантних молекул і молекул дикого типу. Необхідний спеціальний механізм, який зможе забезпечити створення досить високої концентрації фенотипічно значущих мутантів, здатних подолати фенотипічний поріг.

По-друге, передбачається, що мутації мтДНК розподіляються таким чином, що кожна клітина містить одну мутацію або один тип мутацій. При цьому мутація може повністю реалізувати свою потенціальну можливість порушити фізіологію клітини і тим самим бути активно залученою в процес старіння. Хоча прямих доказів того, що мутації в мтДНК викликають значущі для старіння ефекти ще мало (за винятком, мабуть, саркопенія), дослідження в останні часи повністю підтвердили вищесказані припущення, тим самим зміцнивши мітохондріально-мутаційну теорію старіння.

Література

1. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. – К.: Здоров'я, 2001. – 135 с.
2. Гречанина Е.Я. Проблемы современной генетики. – Харьков, 2003. – 424 с.
3. Гречанина О.Я. та ін. Мітохондріальні хвороби. – К., 2005. – 37 с.

4. Здоров'я та поведінкові орієнтації української молоді: соціологічний вимір (за результатами національного соціологічного опитування підлітків та молоді 10-22 років) / О. Балакірева, Ю. Галустьян, Р. Левін та ін. – К.: Укр. ін-т соц. дослідж., 2005. – 256 с.
5. Козлова С.И. и др. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – М.: Практика, 1996. – 416 с.
6. Краснопільська К.Д., Захарова Є.Ю. Сучасні досягнення в діагностиці та профілактиці мітохондріальних хвороб // Журнал неврології і психіатрії. – 1998. – № 8. – С. 49.

Маслова Н.В.¹, Гончаренко В.Г.², Гончаренко М.С.²

¹РАПН, відділення “Ноосферна освіта”

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

ЦІЛІСНА І ТЕХНОКРАТИЧНА СВІДОМІСТЬ. ПРИРОДОЗНАВЧІ ОСНОВИ

Глобальна криза є функцією екстраверсії лівопівшарової духовної хрематичної свідомості людини в просторі суспільства, природи, планети, космосу. Вихід із цієї кризи пов'язаний, перш за все, з трансформацією якості свідомості людини, а вона “кується” в освіті. Трансформація в галузях економіки, політики, соціального життя суспільства є вторинною.

Це той випадок, коли від переміни місць доданків принципово міняється результат. Слід замислитись над відомою зі шкільної лави фізичною формулою потужності роботи : потужність системи складається з потужності корисної і витрат. Ймовірно, що діяльність живої системи людини тим ефективніша, чим менше втрат потужності мислєдїяльності, життєдїяльності, праці. Розвиток необхідно розглядати як підвищення ефективності використання потужності ресурсів, перш за все, творчих, які є у розпорядженні людини і суспільства.

Загальна характеристика сучасного етапу розвитку людства

*“А хіба людина не дивлячись на свій хвалений мозок не займається самознищенням?!.. У мистецтві життя людина не придбала нічого нового, зате в мистецтві смерті вона перевищила навіть природу. Її хімія і техніка смертоносніші чуми, світової пошесті і голоду”*Бернард Шоу

Нинішній період розвитку України характеризується численними кризами як соціально-політичного, економічного, так і морально-етичного характеру. Конфлікт між біологічною природою людини і середовищем, в якому вона знаходиться, падіння життєвого рівня народу, криза системи охорони здоров'я призвели до зниження показників фізичного, психічного і морального здоров'я населення. В Україні зростає смертність як від інфекційних, так і від неінфекційних захворювань. Набули загрозуючого розміру показники алкоголізму, наркоманії, СНІДу. Смертність населення перевищує народжуваність. Населення України щорічно зменшується на 400 тис. чоловік. Але як би ми не говорили про екологічну катастрофу, знищення природи, руйнування біосфери Землі, якщо вдуматися в першоджерело всіх змін, первісно деградує людина, зазнають девальвації її духовні цінності, руйнується гармонічна взаємодія з природою, які зараз