



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107840** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)
A61B 10/00
G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

- | | |
|---|---|
| <p>(21) Номер заявки: а 2013 00707</p> <p>(22) Дата подання заявки: 21.01.2013</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.02.2015</p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: 25.07.2014, Бюл.№ 14</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2015, Бюл.№ 4</p> <p>(72) Винахідник(и):
Бережний В'ячеслав Володимирович (UA), Романкевич Іванна Василівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и):
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА,
вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112 (UA)</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
Kavey RE, et. al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics //Circulation. 2006 Dec 12;114(24):2710-38. Epub 2006 Nov 27
Schmeling H, Biber D, Heins S, Horneff G. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms on efficacy and toxicity of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2005 Sep;32(9):1832-6</p> | <p>(56) Fujimaki C, Hayashi H, Tsuboi S, Matsuyama T, Kosuge K, Yamada H, Inoue K, Itoh K. Plasma total homocysteine level and methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T genetic polymorphism in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Biomarkers. 2009 Feb;14(1):49-54 (реферат)
Полиморфизм генів фолатного обміну і болізни чловека / Фетисова І.Н., А.С., Добролюбов Липин М.А. и др. // Вестн. новых мед. технол. — 2007. — Т. 10 (№1)
Pawlik A, Kurzawski M, Gawronska-Szklarz B, Gornik W, Dziedzic V, Safranow K, Juzyszyn Z, Drozdziak M. The effect of 677C>T and 1298A>C MTHFR polymorphisms on sulfasalazine treatment outcome in rheumatoid arthritis. Braz J Med Biol Res. 2009 Jul;42(7):660-4
Brambila-Tapia AJ, Duran-Gonzalez J, Sandoval-Ramirez L, Mena JP, Salazar-Paramo M, Gamez-Nava JI, Gonzalez-Lopez L, Lazalde-Medina B B, Davalos NO, Peralta-Leal V, Vazquez del Mercado M, Beltran-Miranda CP, Davalos IP. MTHFR C677T, MTHFR A1298C, and OPG A163G polymorphisms in Mexican patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis. Dis Markers. 2012;32(2):109-14
Lee YC, Cui J, Costenbader KH, Shadick NA, Weinblatt ME, Karlson EW. Investigation of candidate polymorphisms and disease activity in rheumatoid arthritis patients on methotrexate. Rheumatology (Oxford). 2009 Jun;48(6):613-7</p> |
|---|---|

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ВАЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ЮВЕНІЛЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

(57) Реферат:

Винахід належить до галузі медицини та стосується способу диференційної діагностики важкості перебігу ювенільного ревматоїдного артриту, шляхом визначення мононуклеотидного поліморфізму гену ферменту 5,10-метилентетрагідрофолатредуктази методом полімеразної ланцюгової реакції, згідно з яким при виявленні поліморфізму С667Т гену ферменту 5,10-метилентетрагідрофолатредуктази, діагностують важкий перебіг хвороби, а при виявленні

UA 107840 C2

поліморфізму C667C гену ферменту 5,10-метилентетрагідрофолатредуктази – легкий перебіг хвороби.

Винахід належить до медицини, а саме до дитячої кардіоревматології і може бути використаний для діагностики дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) на початку захворювання.

Ювенільний ревматоїдний артрит належить до найбільш поширених ревматологічних захворювань дитячого віку [1]. У більшості половини випадків спостерігається активність запального процесу і у дорослому віці [7]. Внаслідок цього в даній категорії хворих створюється "накопичувальний" ефект запалення внаслідок довшої його тривалості. Також системний запальний процес є сильним, незалежним фактором ураження судин у хворих з ЮРА та ревматоїдним артритом (РА) [9].

В медичній практиці є наукові дослідження, які вказують на зв'язок активності ферменту 5,10- метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФР) з частотою виникнення токсичних реакцій при лікуванні Метотрексатом (золотим стандартом в лікуванні ЮРА та РА) [6, 10], а також розвитком гіпергомоцистеїнемії [4]. Активність ферменту МТГФР може змінюватись в залежності від виникнення точкових мононуклеотидних мутацій в гені, що кодує його синтез. Так, з описаних в літературі 15 варіантів поліморфізму та 34 мутації гену МТГФР, вплив двох варіантів мононуклеотидного поліморфізму (МНП) С667Т (заміна цитозину на тимін в 677 позиції) та А1298С (аденозин на місці цитозину в 1298 позиції) на активність ферменту є найбільш вивченим: варіант С667Т знижує активність МТГФР на 30-60 %, а Т677Т призводить до майже повного зниження активності ферменту; А1298С немає самостійного великого значення, але в поєднанні з С667Т та Т667Т призводить до різкого зниження (90 %) активності ферменту [5]. Стан гіпометилування, який при цьому виникає може призводити до порушень синтезу ДНК, порушення мітозу та поділу клітин [4].

Фермент МТГФР поряд з тимідилатсинтазою, метіонінсинтазою та метіонінсинтазредуктазою відповідають в людському організмі за обмін фолієвої кислоти і фолатів, відіграючи при цьому ключову роль [5, 6, 8]. МТГФР відповідає за перенос метильних груп, незворотне утворення 5,10-метилентетрагідрофолату (первинний донор метильних груп) в 5-тетрагідрофолат (активна форма вітаміну В₉), синтез пурину та тимідину, перетворення гомоцистеїну в метіонін, який бере участь в синтезі нуклеїнових кислот [5].

Ген МТГФР відноситься до генів ендотеліальної функції [2].

Достовірно описано зв'язок МНП гену МТГФР з розвитком серцево-судинної патології (атеросклероз, інфаркт міокарда, інсульт, артеріотромбози)[4].

До теперішнього моменту визначення МНП гену МТГФР використовувалось лише у зв'язку з розвитком гіпергомоцистеїнемії у хворих з серцево-судинною патологією та при дослідженні токсичності Метотрексату у різних категорій хворих.

Поряд з ризиком появи токсичності, внаслідок лікування Метотрексатом, у хворих з РА та ЮРА у попередніх дослідженнях не було виявлено залежності мононуклеотидного поліморфізму С677Т/ТТ МТГФР з клінічними особливостями РА (рівнями ШОЕ, СРП, індексом DAS28, серопозитивністю, тривалістю захворювання та лікування, дозою і ефективністю Метотрексату у попередніх дослідженнях [6].

В процесі нашої роботи було виявлено більшу частоту С677Т МТГФР (68 % дітей), що було вище ніж в загальному в популяції, в якій С677С спостерігається у 50-55 %, С677Т 30-40 %, Т677Т 10-13 % людей.

Розподіл різних варіантів поліморфізму гену у дітей з різними формами, ступенем активності ЮРА та кількістю уражених суглобів представлено в таб. 1.

Таблиця 1

Розподіл МНП варіантів гену МТГФР у дітей, хворих на ЮРА, в залежності від статі, форми захворювання, активності захворювання та кількості уражених суглобів.

	Хл.	Д.	Поліартрит	Олігоартрит	Моноартрит	ПСФ	СВФ	I ст.	II ст.	III ст.
С677С, %	40	26,7	14,3	44,4	100	40	-	35,7	25	
С677Т, %	60	73,3	85,7	55,6	-	60	100	64,7	75	100

Примітка: хл. - хлопчики, д. - дівчатка, I ст. - перший ступінь активності, II ст. - другий ступінь активності, III ст. - третій ступінь активності запального процесу; ПСФ - переважно суглобова форма, СВФ - суглобово-вісцеральна форма.

Проведене дослідження і одержані результати дозволяють стверджувати, що для дітей, хворих на ЮРА, визначення МНП гену МТГФР на початку захворювання дозволить визначити характер та важкість перебігу артриту, що дозволить оптимізувати протизапальне лікування з метою ранньої профілактики інвалідизації та виникнення судинного ураження в молодому віці.

5 Джерела інформації:

1. Бережний В.В., Марушко Т.В., Романкевич І.В., Стан надання кардіоревматологічної допомоги дітям України (за матеріалами діяльності кардіоревматологічної служби у 2009 році)// Современная педиатрия - 2010 - № 5 (33), ст. 14-18;
2. Спиридонова М.Г., Трифонова Е.А., Фадюшина С.В., Диденко Л.И., Еремина Е.Р.,
10 Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Соколова Т.Ю., Агаркова Л.А., Габитова Н.А., Федоренко О.А., Белова Н.Г., Степанов В.А., Пузырев В.П., Молекулярно-генетический полиморфных маркеров генотипов, ответственных за функционирование эндотелиальной системы в связи с осложненным протеканием беременности// Медицинская генетика - 2007 - Том 6, № 7, ст. 38-42;
3. Федота А.М., Рыжко П.П., Рощенюк Л.В., Воронцов В.М., Солодянкин А.С., Солодянкина
15 Е.А. Полиморфизм C677T гена MTHFR у больных псориазом / Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна - 2010. - Вип. 12, № 920 - с. 37-41;
4. Федота А.М., Солодянкин А.С., Рыжко П.П., Рощенюк Л.В., Воронцов В.М., Солодянкина Е.А., Полиморфизм C667T гена MTHFR у больных с ихтиозом// Вісник проблем біології та медицини - 2011 - Випуск 2, Том 1, ст. 78-81;
5. Castaldo P., Magi S., Nasti A.A., Arcangeli S., Lariccia V., Alesi N., Tocchini M., Amoroso S.,
20 Clinical Pharmacogenetics of Methotrexate// Current Drug Metabolism - 2011 - Vol. 12, pp. 278-286;
6. Grabar P.B., Logar D., Lestan B., Genetic determinants of methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis patients: a study of polymorphisms affecting methotrexate transport and folate metabolism;
7. Kavey Rae-Ellen W., Allada Vivek, Stephen R. Daniels, Laura L. Hayman, Brian W. McCrindle,
25 Jane W. Newburger, Rulan S. Parekh, Julia Steinberger, A Scientific Statement From the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research:
30 Endorsed by the American Academy of Pediatrics / Circulation, 114, 2006, pp. 2710-2738;
8. Urano W., Taniguchi A., Yamanaka H., Tanaka E., Nakajima H., Matsuda Y., Akama H., Kitamura Y., Kamatani N., Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene were associated with both the efficacy and the toxicity of methotrexate used for the treatment of rheumatoid arthritis, as evidenced by single locus and haplotype analyses// Pharmacogenetics - 2002 - № 12(3),
35 pp. 183-190;
9. Van Doornum S., McColl G., Wicks I.P., Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis?//Arthritis and Rheum - 2002 - Vol. 46, Issue 4, pp. 862-873;
10. Van Ede A.E., Laan R.F., Blom H.J., Huizinga T.W., Haagsma C.J., Giesendorf B.A., de Boo T.M., van de Putte L.B., The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a
40 genetic risk factor for methotrexate-related elevation of liver enzymes in rheumatoid arthritis patients// Arthritis Rheum. - 2001 - No. 44(11), pp. 2525-2530;

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 45 Спосіб диференційної діагностики важкості перебігу ювенільного ревматоїдного артриту, шляхом визначення мононуклеотидного поліморфізму гену ферменту 5,10-метилентетрагідрофолатредуктази методом полімеразної ланцюгової реакції, який **відрізняється** тим, що при виявленні поліморфізму C667T гену ферменту 5,10-метилентетрагідрофолатредуктази, діагностують важкий перебіг хвороби, а при виявленні
50 поліморфізму C667C гену ферменту 5,10-метилентетрагідрофолатредуктази – легкий перебіг хвороби.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601