



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **68580** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
A61B 10/00
G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2011 12710	(72) Винахідник(и): Гречаніна Юлія Борисівна (UA), Молодан Людмила Володимірівна (UA), Васильєва Оксана Василівна (UA), Горбач Тетяна Вікторівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 31.10.2011	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 26.03.2012	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.03.2012, Бюл.№ 6	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022, Україна (UA)
	(74) Представник: Євтушенко Тамара Григорівна, реєстр. №0

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ МІТОХОНДРІАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ОНКОГЕНЕТИЧНИХ СИНДРОМАХ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики мітохондріальної недостатності при онкогенетичних синдромах шляхом визначення активності мітохондріальних ферментів у лімфоцитах периферійної крові. Додатково за допомогою полярографічного дослідження визначають показники тканинного дихання: коефіцієнт дихального контролю, швидкість фосфорилювання, коефіцієнти фосфорилювання малату, сукцинату та аскорбату.

U
UA 68580

Корисна модель належить до медицини і може бути використана для лікування онкогенетичних синдромів з проявами мітохондріальної недостатності.

Дослідження останніх років показали, що порушення структури і функцій мітохондрій лежить в основі патогенезу ряду поширених спадкових нейродегенеративних захворювань, що пов'язано з підвищеною чутливістю нервової тканини до дисбалансу енергетичних процесів. Мутації в генах, білкові продукти яких беруть участь у забезпеченні біохімічних процесів в мітохондріях, є причиною виникнення захворювань з групи спадкових спастичних паралізів, прогресуючих м'язових дистрофій, атаксій, екстрапірамідних захворювань (Шагіна О.А. Клинико-генетический анализ наследственных аксонопатий, обусловленных нарушением формирования хондриома: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 03.00.15 / О.А. Шагина - Москва, 2007. - 28 с.).

Також доведено ключову роль мітохондрій у клітинній трансформації. Генетичні і метаболічні зміни в мітохондріях можуть бути безпосередньою причиною або сприяють факторам патогенезу раку (Cancer as a „Mitochondriopathy” / Czarneska A.M., Marino Gammazza A, Di Felice V et al // J. Cancer Mol. - 2007. - Vol. 3. - P. 71-79).

Встановлення значної ролі порушень функціонування мітохондрій у патогенезі тих чи інших онкогенетичних синдромів (ОГС) має істотне значення, так як дозволяє підвищити ефективність їх лікування через призначення специфічної метаболічної терапії. Враховуючи провідне ураження нервової системи у клініці багатьох ОГС (бластоматозні та ангіоматозні форми факоматозів, кератінові хвороби і т.д.), діагностика порушень структури та функціонування хондриома (розгалужених мітохондріальних мереж аксонів) дозволить позитивно впливати на перебіг та прогноз захворювання.

Відомий спосіб діагностики мітохондріальної недостатності за допомогою морфологічних досліджень скелетної мускулатури шляхом біопсії та світлової мікроскопії задля визначення характерної ознаки мітохондріальної патології - "рваних" червоних волокон (див., наприклад, Вельтищев Ю.Е., Темин П.А. Наследственные болезни нервной системы: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1998. - 496 с.). Але цей спосіб є травматичним, тому не може широко використовуватись у клінічній практиці.

Також відомий спосіб діагностики мітохондріальної недостатності у дітей шляхом співставлення специфічних та неспецифічних проявів мітохондріопатій (див. Николаева Е.А., Казанцева Л.З., Клембовский А.И. и др. Критерии диагностики митохондриальной патологии у детей // Материалы 1-го Российского съезда медицинских генетиков. - М., 1994. - С. 44-45). Він полягає у тому, що у хворій дитини оцінюють наявність наступних клініко-лабораторних ознак: міопатичний синдром, патологія органів зору, враження нервової системи (нейродистрес-синдром, наявність судом, наявність затримки психомоторного розвитку, інсультподібні випадки), наявність враження одночасно декількох внутрішніх органів (серця, печінки, нирок), ацидоз, збільшений рівень лактату та пірувату в крові, збільшений рівень кетонів у крові та сечі, збільшений рівень амінокислот (аланіну, гліцину, валіну, лейцину) у крові та сечі, наявність гіпоглікемії, та при наявності сукупності цих ознак діагностують наявність мітохондріальної недостатності у дітей.

Недоліком цього способу є велика кількість діагностичних критеріїв, які потрібно оцінювати для визначення мітохондріальної недостатності взагалі без урахування наявності ОГС у хворих.

Найбільш близьким до корисної моделі по технічній суті і результату, який може бути досягнутим, є спосіб діагностики мітохондріальної недостатності у дітей на туберозний склероз шляхом визначення активності мітохондріальних ферментів у лімфоцитах периферійної крові (Пивоварова А.М. Характеристика митохондриальных нарушений и возможности их медикаментозной коррекции при туберозном склерозе у детей: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 / А.М. Пивоварова - Москва, 2004. - 24 с.). Він полягає у тому, що при наявності у дитини з туберозним склерозом когнітивних проблем: зниження рухової та психічної активності, загального фону настрою, порушення концентрації, розподілу і перемикання уваги, порушення поведінки у вигляді агресивних тенденцій, емоційної лабільності, зниження пам'яті, їй проводять визначення активності альфа-гліцерофосфатдегідрогенази, глутаматдегідрогенази та лактатдегідрогенази в крові. При виявленні зниження активності альфа-гліцерофосфатдегідрогенази менше ніж 10 умовних одиниць, глутаматдегідрогенази менше ніж 10 умовних одиниць та лактатдегідрогенази менше ніж 8 у дитини діагностують наявність мітохондріальної недостатності та призначають їй енерготропну терапію.

Недоліком цього способу є призначення вищезазначеної діагностики пацієнтам дитячого віку тільки при наявності туберозного склерозу, невисока специфічність та неможливість оцінити показники тканинного дихання при інших ОГС.

У зв'язку з вищевикладеним в основу корисної моделі поставлено задачу підвищення ефективності діагностики мітохондріальної недостатності при різних формах ОГС.

Задачу, яку поставлено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі діагностики мітохондріальної недостатності у дітей на туберозний склероз шляхом визначення активності мітохондріальних ферментів у лімфоцитах периферійної крові, згідно з корисною моделлю додатково за допомогою полярографічного дослідження визначають показники тканинного дихання: коефіцієнт дихального контролю, швидкість фосфорилування, коефіцієнти фосфорилування малату, сукцинату та аскорбату. При виявленні зниження коефіцієнта дихального контролю менше ніж 8, швидкості фосфорилування менше ніж 249 ммоль/хвилину мг білка, коефіцієнтів фосфорилування малату менше ніж 3 умовних одиниці, сукцинату менше ніж 2 умовних одиниці, аскорбату менше ніж 1 умовна одиниця, у хворого на ОГС діагностують наявність мітохондріальної недостатності.

Технічний ефект корисної моделі, а саме підвищення ефективності діагностики мітохондріальної недостатності при різних формах ОГС досягають за рахунок визначення зниження показників тканинного дихання за допомогою полярографічного дослідження, а саме коефіцієнта дихального контролю, швидкості фосфорилування, коефіцієнти фосфорилування малату, сукцинату та аскорбату, що характеризує наявність мітохондріальної дисфункції у хворих на ОГС.

Спосіб виконують наступним чином. При виявленні у хворих на ОГС клінічних проявів мітохондріальної недостатності (м'язова слабкість, втомлюваність, болі в нижніх кінцівках, зниження рухової та психічної активності) їм призначають визначення активності мітохондріальних ферментів (альфа-гліцерофосфатдегідрогенази, глутаматдегідрогенази та лактатдегідрогенази) у лімфоцитах периферійної крові та додатково призначають полярографічне дослідження крові (за стандартною методикою) задля визначення коефіцієнта дихального контролю, швидкості фосфорилування, коефіцієнтів фосфорилування малату, сукцинату та аскорбату. При зниженні вищезазначених показників у хворих діагностують наявність мітохондріальної недостатності та призначають відповідну корекцію.

Ефективність способу ілюструє наступний приклад:

Хвора П., 15 років, направлена для уточнення діагнозу синдрому Луї-Бар (атаксія-телеангіектазія). При зверненні пред'являла скарги на часті головні болі, непритомні стани, постійну слабкість і втому, болі в нижніх кінцівках.

Мати вважає дочку хворою з народження. Народилася від першої вагітності, що протікала на тлі загрози переривання в терміні 29 тижнів, хронічного пієлонефриту, недостатності мітрального клапана у матері. На першому році життя дитина спостерігалася з приводу перинатальної енцефалопатії, рахіту 1 ст., гіпотрофії 1-2 ст. Дівчинка часто хворіла ГРВІ, спостерігався тривалий субфебрилітет. Є інвалідом дитинства за синдромом Луї-Бар. Спостерігається невропатологом з приводу соматогенної дисфункції за гіпотонічним типом, непритомних пароксизмів, дислалії, кардіологом - з приводу диспластичної кардіопатії, нефрологом - з приводу дисметаболическої нефропатії. Зазначає алергічні реакції на молочні продукти. Встановлена судорожна готовність за даними ЕЕГ.

У фенотипі пробанда визначаються ознаки сполучно-тканиної дисплазії. У неврологічному статусі: пірамідна недостатність, міопатичний синдром.

Аналіз родоводу виявив обтяженість серцево-судинною, неврологічною і онкологічною патологією.

Результати додаткового обстеження:

- Біохімічний аналіз крові: [активності глутаматдегідрогенази до 4,6 (норма > 10 Од/л) та лактатдегідрогенази до 6,2 (норма 8-16 Од/л); інші показники - в межах вікової норми.

- УЗД внутрішніх органів: периваскулярна, перибіліарна інфільтрація печінки, помірне підвищення ехогенності паренхіми печінки, ознаки панкреатопатії, непрямі ознаки гастриту, ознаки сольового діатезу, візуалізація наднирників.

- ЕМГ: ознаки аксональної нейропатії малогомілкових нервів.

- Полярографічне дослідження: коефіцієнт дихальний 6 (N=8-10); коефіцієнт фосфорилування малату 1,8 (N=3), сукцинату 1,6 (N=2); аскорбату 0,8 (N=1), швидкість фосфорилування 181,5 (N=249-277 ммоль/хвилину мг білка).

На підставі скарг, даних сімейного анамнезу, анамнезу життя і хвороби, особливостей фенотипу, неврологічного статусу і результатів додаткових методів обстеження у дитини має місце мітохондріальна дисфункція (клінічно схожа з синдромом MELAS) на тлі онкогенетического синдрому Луї-Бар. Захворювання носить спадковий прогресуючий характер, супроводжується стійкими функціональними розладами нервової і м'язової систем, у зв'язку з чим дитині була призначена курсова енерготропна терапія з позитивним ефектом.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб діагностики мітохондріальної недостатності при онкогенетичних синдромах шляхом визначення активності мітохондріальних ферментів у лімфоцитах периферійної крові, який **відрізняється** тим, що додатково за допомогою полярографічного дослідження визначають показники тканинного дихання: коефіцієнт дихального контролю, швидкість фосфорилювання, коефіцієнти фосфорилювання малату, сукцинату та аскорбату, при виявленні зниження коефіцієнта дихального контролю менше ніж 8, швидкості фосфорилювання менше ніж 249
- 10 ммоль/хвилину мг білка, коефіцієнтів фосфорилювання малату менше ніж 3 умовних одиниці, сукцинату менше ніж 2 умовних одиниці, аскорбату менше ніж 1 умовна одиниця, у хворого діагностують наявність мітохондріальної недостатності.

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