

функций центральной нервной системы за счет комплексного нейропротективного, сосудистого, метаболического действия препарата. Учитывая доказанную клиническую эффективность комплексного метаболического нейропротектора в отношении целого ряда патогенетических звеньев церебральной дезорганизации у детей с СНТ и принимая во внимание хорошую переносимость и безопасность цитофлавина, таблетированная форма препарата может быть рекомендована для лечения детей с СНТ как в качестве монотерапии, так и в составе комплексной нейропротекции.

#### Литература

1. Алиева З.С. Нейрофизиологическое исследование слуховой системы дошкольников с органическим поражением ЦНС // Журнал дефектологии. 2005. № 3. С. 19–24.
2. Альтман Я.А., Таваркиладзе Г.А. Руководство по аудиологии. М.: ДМК Пресс, 2004. 360 с.
3. Журавский С.Г., Лопотко А.И., Тараскина А.Е. Молекулярно-генетические аспекты сенсоневральных слуховых расстройств // Материалы 17-го съезда оториноларингологов России. Нижний Новгород, 2006. С. 25.
4. Королева И.В. Нарушения слуха у детей в раннем возрасте: диагностика и реабилитация: пособие для врачей. СПб.: НИИ уха, горла, носа и речи, 2004. 78 с.
5. Лаврик С.Ю., Домитрак С.В., Шпрах В.В. и др. Св-во об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2012612993.
6. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 848 с.
7. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 256 с.

8. Стародубцев А.В., Лаврик С.Ю., Потапов В.В. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2002611838.
9. Туева И.Д. Диагностика и лечение хронических кохлеовестибулярных нарушений у детей // Уральский медицинский журнал. 2007. № 5. С. 55–59.
10. Rance G., Barker E., Dowell R. et al. Speech perception in noise for children with auditory neuropathy // Ear. Hear. 2007. Vol. 28, No. 3. P. 351–360.

Поступила в редакцию 15.03.2013.

#### ROLE OF COMPLEX METABOLIC THERAPY IN THE COURSE OF NEUROREHABILITATION OF CHILDREN WITH SENSORINEURAL HEARING LOSS

S. Yu. Lavrick<sup>1,2</sup>, S. V. Domitrak<sup>2</sup>, V. V. Shprakh<sup>1</sup>, L. V. Kolesova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk state medical academy of postdegree formation (100 Yubileyniy Microdist. Irkutsk 664049 Russian Federation), <sup>2</sup> Irkutsk state medical university (18 Gagarina Boulevard, Irkutsk 664003 Russian Federation)

*Summary* – Clinical-neurophysiological research, psychophysiological and speech testing of 47 children with sensorineural hearing loss at the age of 4–11 years are conducted. Efficiency of a complex metabolic neuroprotector cytoflavin in children of preschool and early school age with a hearing impairment and disorder of speech development are studied. Raising the level of a brain blood-groove, reducing intracranial pressure and improving EEG indicators, the preparation made positive impact on psycho-emotional and cognitive spheres, reduced adynamy manifestations, as a whole improving the rehabilitation potential and social adaptation of such children. Collateral reactions against reception of a preparation it wasn't observed.

**Key words:** hearing loss, verbotonal method, neurorehabilitation, cytoflavin.

Pacific Medical Journal, 2013, No. 4, p. 95–98.

УДК 616-008.9-056.7-06:616.831:616.3

## МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДЕФЕКТ ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ И ЕГО КЛИНИЧЕСКОЕ ОТРАЖЕНИЕ

С.Е. Гуляева, А.В. Овчинников

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

**Ключевые слова:** медико-генетическое обследование, ген *ATP7B*, мутации, тяжесть течения.

Приведены результаты молекулярно-генетического обследования 42 больных с неврологическими проявлениями гепатолентикулярной дегенерации (ГЛД), проживающих в Приморском крае. Мутации Gly1267Arg, His1069Gly и DelC3402 гена *ATP7B* выявлены в 71,4% случаев. Они в основном оказались гетерозиготными и чаще встречались у переселенцев из Украины и Белоруссии с аритмогиперкинетической формой заболевания, а у местного населения практически не обнаруживались. Максимум мутаций гена *ATP7B* приходился на сочетание Gly1267Arg и DelC3402, а изолированных мутаций His1069Gly не выявлено вообще. Корреляции между тяжестью течения ГЛД и наличием гетерозиготного носительства каких-либо из обнаруженных мутаций или их сочетаний отсутствовали.

Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД) – болезнь Вильсона–Коновалова (БВК) – прогрессирующее заболевание нервной системы, которое характеризуется

Гуляева Серафима Ефимовна – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ТГМУ

сочетанием поражения печени и головного мозга. Открытие молекулярного дефекта данной патологии явилось новой эрой в изучении клинического полиморфизма ГЛД и понимания ее заболевания [2]. Ген ГЛД был картирован на длинном плече хромосомы 13 (*13q14.2-q21*) в 1985 г. и обозначен *ATP7B* [6].

Этот ген кодирует трансмембранный β-полипептид медьпереносящей АТФ-азы, которая связывает шесть атомов меди и переносит их к лизосомам, осуществляющим транспорт меди через канальцевую мембрану в желчный проток. Кроме того, АТФ-аза, расположенная в комплексе Гольджи, обеспечивает встраивание меди в церулоплазмин, транспортирующий ее в кровь. Дефектная АТФ-аза не способна транспортировать медь к церулоплазмину и лизосомам. В связи с этим уровень церулоплазмينا в крови снижается, и экскреция меди с желчью нарушается. Результатом становится

накопление меди в печени, а в последующем – и в других тканевых депо.

У больных ГЛД из большого числа популяций гена было идентифицировано около 320 различных мутаций [7, 11]. В основном они представляют собой нуклеотидные замены и короткие делеции [1–4, 5]. Кроме этого, молекулярно-генетический анализ обнаружил большую частоту встречаемости ГЛД на всех континентах. Согласно таким исследованиям, к концу XX столетия распространенность этого заболевания составила 1 на 30 000 (1,1 % населения, то есть 50 млн человек в мире) при частоте гетерозиготного носительства патологического гена от 1:90 до 1:22 [1, 7, 11]. Появились работы, выясняющие зависимость клинических проявлений ГЛД от спектра мутации гена *ATP7B* [15]. Возникли указания и на то, что и при миссенс-мутациях тяжесть клинических проявлений может зависеть от области изменения участка белка *ATP7B* [13].

Открытие первичного молекулярного дефекта и доказательства полиморфизма его мутаций позволили сопоставлять их характер и частоту в разных популяциях. Оказалось, что у больных ГЛД в разных географических регионах и этнических группах спектр мутаций гена *ATP7B* не только отличается большим разнообразием, но имеет свои особенности [1, 7, 15]. Так, в Европе наиболее распространенной оказывается замена С на А в кодоне *H1069Q* гена (экзон 14), который ведет к замещению гистидина на глутамин. Одни исследователи обнаруживали эту мутацию у 22 % больных славян [14], другие – у 38 % больных ГЛД славян, проживающих в Западной Европе [4, 13].

Иные относительно частые кластеры мутаций, характерные для определенных популяций мира, выявляются преимущественно во 2, 5, 8, 14, 15, 16 и 18-м экзонах гена. Так, среди мутаций у больных ГЛД преобладают: в Испании – мутация экзона *M645R*, в западных регионах России – *H714G*, в странах Восточной Азии и в Китае – *R778L*, в Японии – *R778L* и *A803T*, в Колумбии – *T1232P*, в Греции – не только *H1069Q*, но и *R969Q*, *2530delA*, *L936X* и *I1148T*, в Бразилии – в экзонах 8 и 15: *C3402del-c*, у жителей Северной Индии – в экзонах 18 и 13: *T33053*, *C2975A*, *2977insA* и *3031insA*, в Восточной Индии – *C813A*, в Южной Индии – *G3182A*, *C813A* [1, 2, 5, 7, 9, 10, 12, 15].

Естественно, такой широкий спектр повреждений в гене *ATP7B* и разнообразие возможных комбинаций мутаций у компаунд-гетерозигот должны являться основными причинами выраженного фенотипического полиморфизма ГЛД и находить отражение как в клинических проявлениях заболевания, так и в частоте его развития в различных регионах. Уже получены данные о том, что мутация *R778L*, проявляющая себя сочетанием неврологического дефекта с поражением печени, преобладает в Китае [9, 10]. Корреляции между тяжестью неврологических проявлений ГЛД и мутацией тех или иных экзонов гена *ATP7B* установлены и в Северной Индии. Выявлено, что в случаях

с развитием легких форм заболевания преобладает мутация *R969Q*, при тяжелых проявлениях патологии – *H1069Q*, а при раннем начале развития болезни с печеночными проявлениями – *Argo778Leo* [12]. Вместе с тем углубленный анализ в Индии показал, что здесь у большинства обследованных вообще не удается установить какой-либо связи между тяжестью клинических проявлений ГЛД и характером мутаций, а у 50 % пациентов с неврологическими проявлениями отсутствовали указания в анамнезе на желтуху и грубые изменения функции печени [7]. Сопоставление показателей характера и частоты различных мутаций гена *ATP7B* у пациентов ГЛД из различных регионов Индии, в Европе и Восточной Азии обнаружило, что в Индии у большинства больных вообще отсутствуют такие мутации, как у пациентов в Европе, но выявляются 11 новых, не описанных ранее.

В России косвенная ДНК-диагностика ГЛД стала проводиться с конца 90-х годов прошлого столетия [1]. В ходе исследований было замечено, что большинство больных ГЛД в нашей стране являются компаунд-гетерозиготами, а наиболее распространенные мутации гена болезни обнаруживаются в 14-м и 15-м экзонах хромосомы 13. Была установлена не только зависимость тяжести течения патологии от мутации *H1069Q* на обеих мутантных хромосомах, но и возможность развития осложнений при назначении D-пенициллина таким больным [1].

Вместе с тем в связи с большим размером гена *ATP7B* и разнообразием мутаций в нем прямая ДНК-диагностика ГЛД представляет собой непростую задачу. Стандартный подход основан на SSCP-анализе отдельных экзонов с последующим прямым секвенированием образцов, имеющих аномальную электрофоретическую картину. Он требует дальнейших усовершенствований. Поэтому разнообразие результатов отдельных исследований может быть связано не только с генетическим и этническим полиморфизмом патологии, но и со сложностью молекулярно-генетической диагностики. При этом исследований, посвященных сопоставлениям особенностей клинических проявлений ГЛД с характером молекулярно-генетического дефекта, еще недостаточно, а эпидемиологические – единичны. Одним из самых крупных за последнее десятилетие следует признать популяционное эпидемиологическое исследование, проведенное в Тайване в 2000–2005 гг. [8]. Однако оно было основано на анализе базы данных, разработанных национальной программой медицинского страхования для учета расходов на лечение больных с ГЛД на Тайване, и не отражало особенностей взаимоотношений клиники ГЛД со спектром мутаций гена *ATP7B* [8]. В нашей стране подобных работ не проводилось. Вместе с тем большинство вопросов диагностики, лечения и профилактики данной патологии требует дальнейших исследований и разработки принципиально новых подходов к решению данной проблемы.

В Приморском крае углубленные исследования ГЛД начаты с 2007 г. За последние 6 лет были проанализированы данные о 127 случаях болезни среди лиц, проживающих в этом регионе.

Целью настоящей работы явилось определение возможностей использования показателей молекулярно-генетического исследования в качестве критериев диагностики различных форм ГЛД в Приморском крае.

Приморье представляет собой регион с высокой миграционной активностью. В отличие от западных регионов России основной контингент населения в Приморье формируется вследствие миграционных процессов, а не путем прибытия/убытия. В 30-е годы XX столетия для освоения дальневосточных территорий население западных регионов страны стало активно перемещаться в этот плодородный край (в основном это были переселенцы из Украины и Белоруссии). К 70-м годам прошлого века миграционные потоки уменьшились, а к 80-м наметился отток населения. Вместе с тем к началу 90-х годов сюда активно стали перемещаться жители Кореи, Китая, Японии и Средней Азии. При этом доля коренного населения (удэгейцы и др.) резко снизилась.

Начало нового века ознаменовалось отчетливым увеличением числа детей от смешанных браков. Так, если к 2007 г. рождаемость в Приморском крае повысилась до 12,3 на 1000 населения, то пятую часть новорожденных стали составлять дети от смешанных браков. Этому немало способствовало привлечение рабочих на стройки форума АТЭС. Такие миграционные особенности Приморского края находят отражение и в характере заболеваемости его населения.

**Материал и методы.** В настоящей работе приведены результаты молекулярно-генетического обследования 42 больных с неврологическими проявлениями ГЛД, проживавших в Приморском крае. Диагноз устанавливался на основании клинических проявлений патологии, показателей инструментальных методов обследования (ультразвуковое исследование печени, магнитно-резонансная томография головного мозга), данных лабораторной диагностики (содержание церулоплазмينا в сыворотке крови и моче), наличия кольца Кайзера-Флейшера при исследовании щелевой лампы.

Клиническая картина в большинстве случаев характеризовалась сочетанием множества проявлений, отражающих вовлечение в патологический процесс различных систем и органов: все больные имели различные неврологические и психические расстройства, печеночную и/или почечную дисфункцию, эндокринные нарушения и др. Неврологические симптомы отличались сочетанием проявлений, отражающих дефекты систем, реализующих движения и формирующих психическую деятельность. Гиперкинезы носили сложный характер (дистонические феномены выступали на фоне локального тремора действия и непроизвольных движений по типу биения крыльев,

миоклоний и др.), развивались на фоне мозжечковой недостаточности, дизартрии (элементов бульбарного синдрома), вегетативных дисфункций и дефектов психики. Иногда они чередовались с парциальными эпилептическими припадками, или последние были главенствующими в клинике. Систематизация ведущих неврологических симптомов позволила выделить три группы больных:

1-я группа – 18 пациентов с экстрапирамидно-корковой формой ГЛД;

2-я группа – 19 пациентов с аритмогиперкинетической формой ГЛД;

3-я группа – 5 пациентов с дрожательно-ригидной формой ГЛД.

Среди обследованных преобладали лица мужского пола (27 наблюдений). Аритмогиперкинетическая форма заболевания диагностировалась чаще. Максимум обследованных оказался в возрастной группе до 30 лет. Диагностика экстрапирамидно-корковой формы преобладала в первые десятилетия, аритмогиперкинетической – на втором и третьем десятилетиях, дрожательно-ригидной – после 40 лет. Среди наших пациентов преобладали переселенцы из Украины и Белоруссии, давно приехавшие в Приморье, или их дети. Переселенцев из западных регионов России оказалось несколько меньше. Почти столько же было переселившихся из Кореи, Китая, Средней Азии и совсем незначительное количество (3 случая) аборигенов (табл. 1). Такой этнический состав пациентов ГЛД определил необходимость исследования частоты мутации экзона гена *ATP7B*, наиболее часто встречающихся у больных ГЛД в Восточной Европе: *Gly1267Arg*, *DelC3402* и *His1069Gly*.

Для генетического обследования использовали 5 мл венозной крови с этилендиаминтетраацетиловой кислотой, все хранилось при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ . ДНК выявляли с помощью метода высаливания (S. Muller, 1988). Для полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК амплифицировали с использованием ДНК-полимеразы. Каждый цикл ПЦР состоял из начальной денатурации при  $95^{\circ}\text{C}$  в течение 5 мин, денатурации при  $94^{\circ}\text{C}$  в течение 20 с, обжига при  $58^{\circ}\text{C}$  в течение 30 с и удлинения при  $72^{\circ}\text{C}$  в течение 25 с (35 циклов). Окончательное удлинение проводилось при  $72^{\circ}\text{C}$  в течение 7 мин. После амплификации продукты ПЦР проверялись на 2 % агарном геле. Ограничение длины фрагмента полиморфизма было проведено для трех наиболее частых мутаций в гене *ATP7B* при ГЛД в Восточной Европе: *Gly1267Arg*, *His1069Gly* и *DelC3402*.

**Результаты исследования.** Мутации *Gly1267Arg*, *His1069Gly* и *DelC3402* гена *ATP7B* обнаружены в 30 наблюдениях. Чаще они выявлялись при аритмогиперкинетической форме заболевания и преобладали у переселенцев из Украины и Белоруссии. У местного населения эти мутации обнаруживались крайне редко. Только в одном наблюдении (у пациентки с аритмогиперкинетической формой ГЛД) была выявлена мутация *Gly1267Arg* в гомозиготном состоянии. В остальных 29

Таблица 1

Распределение больных ГЛД по возрасту, полу и этнической принадлежности

Группа	Возраст, годы												Этническая принадлежность <sup>1</sup> , абс.		
	до 19		20–29		30–39		40–49		50–59		60 и более		I	II	III
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.			
1-я	8	2	5	–	1	1	1	–	–	–	–	–	8	5	5
2-я	4	–	5	–	1	1	–	3	–	4	–	1	4	10	5
3-я	–	1	–	–	–	1	–	–	1	1	1	–	1	2	2
Всего:	12	3	10	–	2	3	1	3	1	5	1	1	13	17	12

<sup>1</sup>Здесь и в табл. 2: I – переселенцы из западных регионов РФ, II – переселенцы из Украины и Белоруссии, III – коренные жители и переселенцы из стран Азии.

случаях нуклеотидные замены оказались гетерозиготными. При этом наблюдалось преобладание сочетания двух мутаций (*Gly1267Arg* и *DelC3402*), реже выявлялись три мутации (*Gly1267Arg*, *DelC3402* и *His1069Gly*), еще реже – только одна (*Gly1267Arg*), и никогда не обнаруживалась изолированная мутация в *His1069Gly* (табл. 2).

Достаточное число мажорной мутации *Gly1267Arg* и *DelC3402* позволило провести детальное клинико-генетическое сопоставление в отдельных группах наблюдения. Оказалось, что средний возраст пациентов в каждой из групп имел значительные различия и к моменту обследования составил в 1-й группе – 19,8, во 2-й – 34,1 и в 3-й 47,5 года, а к моменту постановки диагноза ГЛД – 12,2, 27,3 и 27,2 года в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно.

Сроки выявления неврологических проявлений патологии также различались. В 1-й группе возникновение эпилептических припадков, поведенческих нарушений и гиперкинезов на фоне эндокринных расстройств, повышенной кровоточивости и печеночных дисфункций привлекало особое внимание родителей и активизировало раннюю диагностику. В 88,8% случаев заболевание было диагностировано на первых десятилетиях (по 44,4% в каждом из них). Значительно реже (11,2%) неврологические симптомы выявлялись к 3-му десятилетию жизни. При этом на фоне адекватной терапии заболевание протекало относительно благоприятно. Несмотря на обнаружение структурных изменений в печени только в 2 случаях развился цирроз и еще в 2 случаях – гепатомегалия. При этом функция печени оставалась сохранной. Кольцо Кайзера–Флейшера было найдено у 8 больных, магнитно-резонансная томография головного мозга позволила визуализировать патологию в 10 случаях (из них у 5 были аномалии анатомического строения: агенезия мозолистого тела, синдром Денди–Уокера, гетеротопия участка коры головного мозга, субарахноидальная врожденная киста полюса височной доли).

Во 2-й группе, объединявшей пациентов с грубым гиперкинетическим синдромом, формирующим контрактуры и псевдоконтрактуры, локальные и/или генерализованные дистонические феномены, дебют

неврологической симптоматики в 28,8% случаев пришелся на второе десятилетие жизни. В первом и третьем десятилетиях он регистрировался реже (по 18,6% случаев) и значительно реже (в 9,5%) – после 30 лет. Однако в этой группе наблюдались случаи (23,7%) и с поздней диагностикой, когда верификации ГЛД предшествовал длительный период безуспешного лечения от других дегенеративных или соматических заболеваний. Изменения структуры печени зарегистрированы здесь во всех наблюдениях. При этом у 12 пациентов они носили выраженный характер (у 7 пациентов – гепатомегалия, у 3 – фиброз и у 2 – цирроз). Тем не менее функция печени в большинстве случаев также оставалась сохранной. Кольцо Кайзера–Флейшера обнаружено у 12 человек, патология вещества головного мозга – в 13 наблюдениях, в числе которых 12 – с очаговыми изменениями в подкорковых структурах, 2 – с аномалиями анатомического строения, 1 – с признаками гидроцефалии. Во всех случаях описанные изменения выявлялись на фоне атрофических процессов в мозговой ткани.

3-я, самая малочисленная, группа (5 пациентов) в основном объединяла больных с поздней диагностикой (в 60% случаев после 30 лет) грубого неврологического дефекта, в структуре которого преобладали гипокинезия и тремор. Трое пациентов из этой группы длительно и безуспешно лечились дофаминсодержащими препаратами и агонистами дофаминовых рецепторов. Двое других пациентов с преобладанием в клинике дрожания и сложных гиперкинезов употребляли миорелаксанты, нейролептики и препараты бензодиазепинового ряда. Кольцо Кайзера–Флейшера в этой группе было найдено у 3, патология печени – у 4 больных. Изменения структуры головного мозга визуализировались на магнитно-резонансных томограммах также в 4 наблюдениях (во всех случаях они имели грубый характер и свидетельствовали о поражении базальных ганглиев).

**Обсуждение полученных данных.** Анализ мутаций гена *ATP7B* при ГЛД обнаружил высокую частоту их гетерозиготного носительства. Однако установить какие-либо закономерности между тяжестью клинических проявлений заболевания и частотой и/или

Таблица 2  
Частота мутаций *Gly1267Arg*, *His1069Gly* и *DelC3402*  
гена *ATP7B* у больных ГЛД

Группа	Гомозиготы, абс.	Гетерозиготы, абс.			Отсутствие мутаций, абс.		
		1 мутация	2 мутации	3 мутации	I	II	III
1-я	–	3	8	2	2	1	2
2-я	1	1	9	4	1	–	3
3-я	–	1	–	1	1	1	1
Всего:	1	5	17	7	4	2	6

характером какой-либо из указанных мутаций или их сочетаний не удалось. Наиболее тяжело заболевание протекало у лиц с аритмогиперкинетической формой ГЛД при дебюте неврологических проявлений на втором десятилетии и при поздней диагностике (в 33 % случаев она запаздывала более чем на несколько лет).

Таким образом, в Приморском крае у больных ГЛД мутации *Gly1267Arg*, *His1069Gly* и *DelC3402* гена *ATP7B* выявлены в 71,4 % случаев. Нуклеотидные замены в основном оказывались гетерозиготными. Они преобладали у переселенцев из Украины и Белоруссии с аритмогиперкинетической формой заболевания, а у местного населения практически не обнаруживались. Максимум мутаций гена *ATP7B* приходится на сочетания *Gly1267Arg* и *DelC3402*. Изолированных мутаций *His1069Gly* не выявлено.

Обзор литературы и молекулярно-генетические исследования, проведенные у пациентов с ГЛД в Приморском крае, свидетельствуют о том, что в основе развития этого заболевания могут лежать иные мутации, не учтенные в тех или иных исследованиях, и о том, что надежды на раскрытие тайн полиморфизма клинических проявлений ГЛД с помощью молекулярно-генетических исследований пока не оправдались. Поэтому использовать показатели таких исследований, как ведущий критерий диагностики ГЛД, сегодня преждевременно.

#### Литература

- Иллариошкин С.Н., Овчинников И.В., Иванова-Смоленская И.А. и др. Молекулярно-генетический анализ наследственных нейродегенеративных заболеваний // Генетика. 2004. Т. 40, № 6. С. 816–826.
- Шварцман А.Л., Вахарловский В.Г., Гайцхоки В.С. Молекулярная структура гена церулоплазмينا человека и его экспрессия при мутации Вильсона–Коновалова // Докл. АН СССР. 1981. № 3. С. 717–720.
- Cox D.W. Genes of the copper pathway // Am. J. Hum. Genet. 1995. Vol. 56. P. 828–834.
- Czlonkowska A., Rodo M., Galda J. Very high frequency of the His1069Gln mutation in Polish Wilson disease patients // J. Neurol. 1997. Vol. 244. P. 591–599.
- Ferenci P. Regional distribution of mutations in the ATP7B gene in patients with Wilson disease impact in genetic testing // Hum. Genet. 2006. Vol. 120. P. 151–159.
- Frydman M., Bonne-Tamir B., Farrer L. Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13: linkage to the esterase D-locus // The Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1985. Vol. 82. P. 1819–1821.
- Kallita J., Somarajan B.I., Misra U.K., Mittal B. R778L, H1069Q, and I1102T mutation study in neurologic Wilson disease // J. Neurology India. 2010. Vol. 58, No. 4. P. 627–630.
- Lai C.H., Tseng H.F. Population-based epidemiologic study of Wilson's disease in Taiwan // European J. Neurology. 2010. Vol. 17. P. 830–833.
- Liu X.Q., Zhang Y.F., Liu T.T. et al. Correlation of ATP 7B genotype with phenotype in Chinese patients with Wilson disease // World J. Gastroenterol. 2004. Vol. 10. P. 590–593.
- Liu X.Q., Zhang Y.F., Liu T.T. et al. Genotype and phenotype correlation in Chinese patients with Wilson's disease // Songhua Erke Za Zhi. 2003. Vol. 41. P. 35–38.
- Loundianos G., Gitlin J.D. Wilson's disease // Semin. Liver Dis. 2000. Vol. 20, No. 3. P. 16–18.
- Panagiotakaki E., Tzetis M., Manolaki N. et al. Genotype-phenotype correlations for a wide spectrum of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B) // The American Journal of Human Genetic. 2004. Vol. 131. P. 168–173.
- Shah A.B., Chernov I., Zhang H.T. Identification and analysis of mutation in the Wilson disease gene (ATP7B): population frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional analyses // The American Journal of Human Genetic. 1997. Vol. 61. P. 6317–6328.
- Tanzi R.E., Petrukhin K., Chernov I. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene // Nat. Genet. 1993. Vol. 5. P. 344–350.
- Thomas G.R., Forber J.R., Roberts E.A. The Wilson disease gene spectrum of mutations and their consequences // Nat. Genet. 1995. Vol. 9. P. 210–217.

Поступила в редакцию 27.03.2013.

#### MOLECULAR DEFECT OF HEPATOLENTICULAR DEGENERATION AND ITS CLINICAL SYMPTOMS

S.E. Gulyaeva, A.V. Ovchinnikov

Pacific State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russian Federation)

**Summary** – The paper discusses results of molecular genetic testing of 42 patients with neurological symptoms of hepatolenticular degeneration living in Primorsky Krai. Mutations in *Gly1267Arg*, *His1069Gly* and *DelC3402* of *ATP7B* gene were found in 71.4% of cases. These were mostly heterozygous ones and detected in emigrants from Ukraine and Belorussia with arhythmohyperkinetic form of the disease. They were practically not found in locals. A maximum of *ATP7B*-gene mutations fell on a combination of *Gly1267Arg* and *DelC3402*. There were no isolated *His1069Gly* mutations. The authors have not revealed any correlation between the severity of hepatolenticular degeneration and heterozygous carrier of any discovered mutations or their combinations.

**Key words:** medical genetic testing, *ATP7B*-gene, mutations, severity levels.

Pacific Medical Journal, 2013, No. 4, p. 98–102.