

**Чернушин С.Ю.,**

м.н.с. лабораторії генетики спадкових патологій Інституту молекулярної біології і генетики НАН України,  
(Київ, Україна)

**Бажинова А.І.,**

пров. інж. лабораторії генетики спадкових патологій Інституту молекулярної біології і генетики НАН України,  
(Київ, Україна)

**Фоміна М.О.,**

д.б.н., с.н.с., пров. наук. співроб. відділу фізіології промислових мікроорганізмів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України,  
(Київ, Україна)

**Грищенко Н.В.,**

к.б.н., н. с. лабораторії генетики спадкових патологій Інституту молекулярної біології і генетики НАН України,  
(Київ, Україна)

## ГЕНЕТИЧНІ ТА МІКРОБІОМНІ МАРКЕРИ НЕВРОЛОГІЧНИХ ПАТОЛОГІЙ ТА СТРЕС-ІНДУКОВАНИХ РОЗЛАДІВ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

**Вступ.** Патології нервової системи – гетерогенна група патофізіологічних станів, які характеризуються значною поширеністю, інвалідізуючими проявами та передчасною смертністю [1]. За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України (<https://phc.org.ua>) ці розлади є четвертою за поширеністю причиною смерті (3,1%), при цьому захворюваність неухильно зростає (+34 % за 29 років).

Серед патологій центральної нервової системи (ЦНС) виділяють: генетично обумовлені психо-неврологічні патології (синдроми Дауна, Мартіна Белл, Ретта, тощо), нейродегенеративні патології (хорея Гентингтона, спіноцеребральні атаксії, хвороби Альцгеймера (ХА), тощо), вроджені порушення розвитку

неровові системи (розлади актистичного спектру – РАС, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю – СДУГ, затримка психомоторного розвитку – ЗПМР, тощо).

Крім зазначених вад розвитку ЦНС є ще набуті розлади, які мають мультифакторну природу з надзвичайно широкою варіабельністю симптомів у пацієнтів – гострі порушення мозкового кровообігу (інсульти), психози та депресивні розлади, тощо. Саме остання група є найбільш перспективною в плані пошуку біомаркерів для прогнозу розвитку патології та важкості перебігу, пошуку превентивних заходів та ефективної терапії. Розлади з цієї групи часто відбуваються раптово у практично здорових індивідів під дією стресу, змін навколишнього середовища, фізичних навантажень, порушення харчування, шкідливих звичок. Саме ці фактори набули надзвичайно важливого значення в умовах повномасштабної війни в Україні, що обумовлює актуальність досліджень патологій ЦНС, зокрема, стрес-індукованих розладів.

**Мета** досліджень – встановлення генетичних, епігенетичних та мікробіомних факторів, які безпосередньо спричинюють або підвищують ризик патології ЦНС, а також розробка засобів та підходів до діагностики, профілактики та терапії цих патологій.

**Матеріали та методи досліджень.** Створено та поповнюється колекція біологічних зразків та банк ДНК пацієнтів з різними патологіями ЦНС та членів їх родин, зокрема, з ХА, РАС, СДУГ, ЗПМР, епілепсією. В дослідженні використовуються сучасні молекулярно-генетичні методи: кількісна і якісна полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), електрофоретичне фракціонування ПЛР-фрагментів, сиквенування за Сенгером та масове паралельне сиквенування нового покоління (NGS), метил-специфічні методи аналізу, культуральні методи. Проводиться біоінформатичний та статистичний аналіз даних.

**Результати.** Встановлено спектр та частоти генетичних та епігенетичних порушень, а також геномних реорганізацій, які асоційовані з наступними патологіями ЦНС: синдроми Мартіна Белл, Прадера Віллі, Ангельмана, Ретта, хорея Гентингтона, атаксія Фрідрейха, хвороба Альцгеймера. За результатами проведених досліджень розроблено методики ДНК-діагностики досліджених патологій, та визначення ризику їх розвитку [3-5]. Отримано більше 20 актів впровадження розроблених методик.

Розпочато дослідження генетичних/епігенетичних та мікробіомних порушень, асоційованих з масовими мультифакторними патологіями ЦНС: ХА, РАС, ЗПМР, епілепсія. Встановлено, що наявність у жінки мінорного алеля поліморфізму гена *IL10* може бути фактором ризику порушень процесу запалення та імунної відповіді в системі «мати-плід», що підвищує ризик народження дитини з порушенням психо-моторного розвитку. За результатами аналізу епігенетичних порушень у матерів пацієнтів з РАС/ЗПМР, встановлено,

що порушення епігенетичної регуляції рівноважної інактивації Х-хромосоми підвищує ризик народження дитини з РАС/ЗПМР більш ніж у 1.5 рази (RR=1.645; ДІ: 1.133-2.388). У хворих з ХА виявлено генетичні фактори, які можуть бути біомаркерами високого ризику цього захворювання – носійство мінорних алелів поліморфізмів генів *EPHA1*, *PARP1*, *GSTP1*.

Отримано дані на користь гіпотези, про роль індукованого бактеріями нейрозапалення в патогенезі ХА [6], зокрема, асоційований *Porphyromonas gingivalis*, яка може населяти ротову порожнину, спричинюючи пародонтоз. У пацієнтів з РАС та членів їх родин проведено метагеномний аналіз бактеріально та грибового мікробіомів кишківнику. Показано, що на бактеріальну складову кишкового мікробіому суттєво впливають стать, вік, наявність РАС. Виявлено значне скорочення альфа-різноманіття бактеріально мікробіому у пацієнтів з РАС в порівнянні з їх здоровими родичами та умовно здоровими індивідами. Найбільш значущим виявилось скорочення бактеріального різноманіття у пацієнтів з РАС, які мали харчові обмеження. При цьому, у пацієнтів з РАС, які мали обмеження в харчуванні, спостерігався ширший спектр грибної мікробіоти кишківнику в порівнянні з пацієнтами з РАС, які не мали побічних обмежень. Проте, розширення цього спектру відбулось за рахунок розмноження патогенної та умовно патогенної мікробіоти – у пацієнтів з РАС 8 з 10 домінуючих видів у складі кишкового мікробіому є патогенними або умовно патогенними проти 2 з 10 у контрольній групі. Такі результати маркерних змін бактеріальної та грибової складових мікробіому кишківника пацієнтів з РАС можуть бути пояснені бактеріально-грибовими взаємодіями, що підтверджується результатами аналізу співвідношення бактеріального та грибового мікробіомів у пацієнтів з РАС та їх родичів. Виявлено негативну кореляцію між кількістю ДНК бактерій та грибів у пацієнтів з РАС ( $R_s = -0.07$ ), в той час, як у їх здорових батьків ця кореляція була позитивною та значно сильнішою ( $R_s = 0.26$ ).

**Висновки.** Визначено діагностичні та прогностичні генетичні маркери для низки патологій ЦНС. Виявлено маркерні мікробіомні порушення, які асоційовані з нейродегенерацією при хворобі Альцгеймера та порушенням неврального розвитку при РАС та ЗПМР, що відкриває можливості для корекції мікробіому з метою профілактики захворювання та покращення якості життя пацієнтів.

**Перспективи.** Проблема зростання частоти невро-психічних порушень, зокрема, в стрес-індукованих неврологічних розладів є пріоритетними для країн, які були залучені у збройні конфлікти останніх десятиліть. Зусилля спрямовані на реабілітацію та реінтеграцію ветеранів, відновлення здоров'я населення, яке постраждало внаслідок бойових дій (країни блоку НАТО, Ізраїль та інші країни Європи та Близького Сходу). В цьому аспекті Україна, на жаль, має унікальний

досвід тривалого протистояння в умовах повномасштабних бойових дій, а проблема постає все більш актуально та загрозово. Пошук інформативних біомаркерів та розробка ефективних заходів діагностики та профілактики розладів ЦНС серед діючих військовослужбовців, ветеранів та населення потребує, в першу чергу, створення специфічних дослідних груп, а також розробки методології оцінки функціонального та психологічного стану досліджуваних осіб та рівня стресового навантаження. Це дозволить створити підґрунтя для започаткування програм персоніфікованої діагностики та профілактики та лікування стрес-індукованих порушень.

**Список використаних джерел:**

1. Steinmetz Jaimie D et al. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet Neurology*, 2021. 23(4). P. 344 – 381.
2. S.Yu. Chernushyn, N.V. Hryshchenko. Study of SNRPN genetic and epigenetic mutations in Prader-Willi and Angelman patients. *Biopolymers and Cell*, 2018. 34(5). P. 361-366. DOI: <http://dx.doi.org/10.7124/bc.00098A>
3. Chernushyn S., Gulkovskyi R. & Livshits L. Novel Mutation in the MECP2 Gene Identified in a Group of Rett Syndrome Patients from Ukraine. *Cytology and Genetics*, 2018. 52(4). P. 294-298. DOI:10.3103/S0095452718040023.
4. Chernushyn S.Yu., Kravchenko S.A., Hryshchenko N.V. Differential diagnosis of deletion and uniparental disomy in 15q11.2-q13 locus. *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine*, 2019. 3(1), P. 30-31. DOI:10.29256/v.03.01.2019.escbm28.
5. Gulkovskyi R., Perebyinis V., Shkel O., Rozheluk N., Kholin V., Kopchak O., Bachinskaya N., Hryshchenko N., Kravchenko S. Association of the EPHA1 and PARP1 genes polymorphisms with Alzheimer's disease. *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine*, 2019. 3(1), P. 46-47. DOI:10.29256/v.03.01.2019.escbm28.
6. Ryder MI. Porphyromonas gingivalis and Alzheimer disease: Recent findings and potential therapies. *J Periodontol.*, 2020 1(1), 45-49. DOI: 10.1002/JPER.20-0104.