

Diseases in Yakutia: abstracts of the 3rd International Conference. – Yakutsk, 2006. – P. 44-45.

2. Дубов А.В. Вилюйский энцефаломиелит: проблемы и факты / А.В. Дубов, В.П. Алексеев, В.А. Владимирцев. – Якутск, 1991. – 21с.

Dubov A.V. Viliuisk Encephalomyelitis: problems and facts / A.V. Dubov, V.P. Alexeev, V.A. Vladimirtsev. – Yakutsk, 1991. – 21 p.

3. Осаковский В.Л. Гипотеза иммуногенетической природы вилюйского энцефаломиелита / В.Л. Осаковский // Якутский медицинский журнал. – 2009. - № 4. – С.125-128.

Osakovsky V.L. The Hypothesis of Immunogenetic Nature of Viliuisk Encephalomyelitis / V.L. Osakovsky // Yakut Medical Journal. – 2009. - N4. – P. 125-128.

4. Федоров А.И. Иммунология вилюйского энцефаломиелита / А.И. Федоров, В.Л. Осаковский // Проблемы вилюйского энцефаломиелита, нейродегенеративных и наследственных заболеваний нервной системы: тезисы докл. Второй междунар. науч.-практич. конф. - Якутск, 2000. - С. 65-66.

Fedorov A.I. Immunology of Viliuisk Encephalomyelitis / A.I. Fedorov, V.L. Osakovsky // Problems of Viliuisk Encephalomyelitis, Neurodegenerative and Hereditary Diseases of the Nervous System: abstracts of the 2nd

International Conference. – Yakutsk, 2000. – P. 65-66.

5. Фефелова В.В. Изучение распределения генетических маркеров системы HLA в связи с проблемой вилюйского энцефалита / В.В. Фефелова, Т.Я. Николаева, В.А. Владимирцев // Вилюйский энцефаломиелит: материалы Первой междунар. науч.-практич. конф. - Якутск, 1996. - С. 122-123.

Fefelova V.V. Study of HLA Genetic Markers Distribution in relation to problem of Viliuisk Encephalomyelitis / V.V. Fefelova, T.Ya. Nikolaeva, V. A. Vladimirtsev // Viliuisk Encephalomyelitis: materials of the 1st International Conference. – Yakutsk, 1996. – P. 122-123.

6. Boraschi D. IL-18 in autoimmunity: review / D. Boraschi, C.A. Dinarello // Eur. Cytokine Netw. – 2006. – No. 17 (4). - P. 224-252.

7. Brandao C.O. Cytokines and intrathecal IgG synthesis in multiple sclerosis patients during clinical remission / C.O. Brandao // Arq. Neuro-Psiquiatr. – 2005. – Vol. 63. – P. 914-919.

8. High frequency of HLA DQA1*01301 in Yakut: no correlation with IDDM incidence / I.V. Mersynova [et.al.] // Diabetologia. – 1995. – Vol. 38. – P. 749-750.

9. IL-18: a key player in neuroinflammation and degeneration? / U. Felderhoff-Mueser [et.al.]

// Trends in Neurosciences. – 2005. – Vol. 28. – P. 487-493.

10. Keir G. Isoelectric focusing of cerebrospinal fluids immunoglobulin G / G. Keir, P.W. Luxton, E.J. Thomson // Ann. Clin. Biochem. - 1990. – Vol. 27. – P. 436-443.

11. Masters C.L. Viliuisk encephalomyelitis: morphologic spectrum of disease, including demyelination following selfinoculation with cerebrospinal fluid / C.L. Masters, V.P. Alexeev, V.A. Vladimirtsev // Viliuisk Encephalomyelitis: Materials of First International Conference. – Yakutsk, 1996. – С. 90-98.

12. Mikroglia are more efficient than astrocytes in antigen processing and in Th1, but not Th2 cell activation / F. Aloisi [et.al.] // The Journal of Immunology. – 1998. – No. 160. - P. 4671-4680.

13. Production of interferon- γ by microglia / J. Kawanokuchi [et.al.] // Multiple sclerosis. – 2006. – Vol. 12, No. 5. – P. 558-564.

14. TLR signalliry tailors innate immune responses in human microglia and astrocytes / C.S. Jack [et.al.] // The Journal of Immunology. – 2005. – No. 175. - P. 4320 - 4330.

15. Viliuisk encephalomyelitis: intrathecal synthesis of oligoclonal IgG / A.J. Green [et.al.] // Journal of Neurological Science. – 2003. – No. 212(1-2). – P. 69-73.

С.К. Степанова, М.Г. Спиридонова, А.В. Марусин,
А.Л. Сухомясова, В.А. Степанов

ГАПЛОТИПИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ В ГЕНЕ DMPK В ВЫБОРКЕ БОЛЬНЫХ МИОТОНИЧЕСКОЙ ДИСТРОФИЕЙ ИЗ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ) И В ПОПУЛЯЦИЯХ СЕВЕРНОЙ ЕВРАЗИИ

УДК 577.21:575.17:575.12.018.3:572.575

Проведён анализ шести однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в гене мышечной протеинкиназы (DMPK), ответственном за развитие миотонической дистрофии (МД). Исследовались шесть популяционных выборок Северной Евразии (N=778) и выборка представителей коренного населения Якутии, больных МД (N=87). Дана популяционно-генетическая характеристика выборок по исследованным локусам, проведено сравнение выборок по частотам аллелей, гаплотипов, проанализирована структура неравновесия по сцеплению во всех наблюдаемых выборках. Найдены гаплотипы, ассоциированные с заболеванием, выявлены значимые отличия по исследованным локусам между популяциями кетов, бурят, хантов и русских, показаны блоки сцепления в популяционных выборках.

Ключевые слова: ген мышечной протеинкиназы, DMPK, полиморфный маркер, структура гаплотипов, неравновесие по сцеплению, якутская популяция, популяции Северной Евразии.

Analysis of six SNP in the muscle protein kinase (DMPK) gene, responsible for development of myotonic dystrophy (DM) was done. Six populations of Northern Eurasia (N = 778) and DM patients of the indigenous Yakut population (N = 87) were investigated. Population-genetical characterization of the studied loci, allele and haplotype frequencies comparison were performed

СТЕПАНОВА Светлана Кимовна – с.н.с. ЯНЦ комплексных медицинских проблем СО РАМН, svetkim@rambler.ru; **СПИРИДОНОВА Мария Геннадьевна** – к.б.н., с.н.с. ГУ НИИ медицинской генетики СО РАМН, maria.spiridonova@medgenetics.ru; **МАРУСИН Андрей Викторович** – к.б.н., с.н.с. ГУ НИИ медицинской генетики СО РАМН, andrey.marusin@medgenetics.ru; **СУХОМЯСОВА Айталина Лукична** – к.м.н., зав. МГК РБ№1-НЦМ, зав.лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН, AitalinaS@yandex.ru; **СТЕПАНОВ Вадим Анатольевич** – д.б.н., зам. директора по науке ГУ НИИ СО РАМН, vadim.stepanov@medgenetics.ru.

and coupling disequilibrium structure was analyzed. Haplotypes associated with the disease were found, significant differences for the studied loci among Ket, Buryat, Russian and Khanty populations were revealed, haplotype blocks of coupling disequilibrium in the investigated samples were shown.

Keywords: muscle protein gene (DMPK), polymorphic marker (SNP), haplotype structure, coupling disequilibrium, Yakut population, populations of Northern Eurasia.

Введение. Миотоническая дистрофия Россолимо-Штейнерта – Куршманна-Баттена (МД) – это аутосомно-доминантное, мультисистемное заболевание со стойкой совокупностью клинических признаков, включающих миотонию, мышечную дистрофию, дефекты сердца, последующие иризирующие катаракты и эндокрин-

ные нарушения. Известно 3 типа миотонической дистрофии. МД 1-го типа (около 98% всех заболевших) характеризуется началом мышечной слабости от дистальных мышц к проксимальным и была описана более 100 лет назад в европейских и североамериканских популяциях. Мутация, приводящая к развитию заболевания, была иден-

тифицирована в 1992 г. МД 2-го типа (подвержены примерно 2% от всех заболевших) характеризуется развитием мышечной слабости от проксимальных к дистальным отделам, мутация найдена в 2001 г., была описана в 1998 г. в большой семье в Миннесоте [10]. Мутация, приводящая к развитию МД 3-го типа, была обнаружена в 2004 г. на 15-й хромосоме 15q21-q24 [3].

Диапазон распространенности миотонической дистрофии I типа в мире составляет от 2,1 до 14,3, в среднем – 4,0-5,0 на 100 тыс. населения. В популяции якутов наблюдается высокое накопление МД – 1:4699, тогда как среднее значение распространённости этого заболевания в мировых популяциях не превышает 1: 10000. Диапазон распространенности МД по улусам Якутии крайне широк и составляет от 1:818 до 1:45455. населения [3]. Одной из причин накопления этой патологии может быть длительная географическая изоляция якутской популяции. Возможно, что происхождение МД у якутов связано с европеоидным компонентом генофонда, т.к. заболевание встречается преимущественно в европеоидных популяциях [4].

Предполагается, что в основе всех случаев миотонической дистрофии лежит одна или очень малое количество древних мутаций североевразийского происхождения с большим количеством носителей мутации или премутации. При МД I типа обнаруживается одна и та же мутация в гене миотонинпротеинкиназы (*DMPK*), расположенном на коротком плече 19-й хромосомы в области 13.2.-13.3. Причина заболевания связана с экспансией числа *СТГ*-повторов в 3' – нетранслируемой области гена *DMPK*, который является обязательным для нормального развития и функционирования мышечной мускулатуры [1]. Имеется большое количество публикаций по изучению *СТГ*-повторов в гене *DMPK* [6,11]. Исследований же блочной структуры локуса *DMPK* и его молекулярно-генетических характеристик как в популяционных выборках, так и в связи с миотонической дистрофией, немного. В литературе и базах данных имеются отрывочные данные о частотах SNP и гаплотипов в отдельных популяциях, полученные на разных наборах SNP [12], которые демонстрируют значительные межпопуляционные отличия в частотах гаплотипов локуса *DMPK*.

Целью исследования работы был анализ аллельного и гаплотипического разнообразия у больных МД в якутской популяции и в 6 контрольных выборках

популяций Северной Евразии по 6 диаллельным локусам в гене *DMPK* – *Dra III* (rs2070736), *Hha I* (rs572634), *Bpm I* (rs1799894), *Hph I* (rs527221), *Fnu 4HI* (rs915915) и *Taq I* (rs10415988).

Материалы и методы. В работе исследованы образцы ДНК 87 представителей коренного населения Якутии (якуты), имеющих подтвержденный диагноз миотоническая дистрофия, а также популяционной выборки якутов из 328 чел., из которых 63 – здоровые родственники исследуемых больных, остальные – неродственные индивиды, проживающие в центральных, вилюйских, северных улусах РС (Я), сходные с больными и их родственниками по возрасту, полу и национальности. Кроме якутской популяции, в исследование были включены пять выборок представителей Северной Евразии (450 неродственных индивидов, этническая принадлежность которых по материнской линии учитывалась до 3-го поколения) (табл.1). Забор периферической крови для выделения ДНК производился только при наличии письменного информированного согласия. Всем больным проведены клинично-инструментальные исследования, прямая ДНК-диагностика на выявление гетерозиготного носительства. ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции по стандартной методике из лимфоцитов периферической крови. Изучение полиморфных вариантов специфических участков исследуемого гена проводили с использованием методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ), используя структуру праймеров и соответствующие ферменты рестрикции, которые были описаны в литературе ранее [3]. Продукты рестрикции фракционировали в 3 и 3,5%-ном агарозном геле. Фрагменты ДНК окрашивали бромистым этидием и визуализировали в УФ-свете с применением компьютерной видеосъемки на гель-документирующей системе «Bio-Rad». Для полиморфного варианта *Dra III* «Т» аллель соответствовал амплифицированному фрагменту длиной 183 п.о., «G» аллель выявлялся по двум фрагментам длиной 158 и 25 п.о. Фрагмент длиной 25 п.о. часто не был виден из-за его относительной лёгкости и, вследствие этого, быстрого выхода из геля. Для сайта *Hha I* «Т» аллель соответствовал амплифицированному фрагменту длиной 491 п.о., «С» аллель выявлялся по двум фрагментам длиной 419 и 72 п.о. Фрагмент 72 п.о. не был виден, как и в предыдущем случае, ввиду его относи-

тельной лёгкости. Для сайта *Bpm I* «G» аллель имел длину 350 п.о., «С» аллель выявлялся по двум фрагментам длиной 299 и 51 п.о. Фрагмент 51 п.о. также не был виден. «Т» аллель *Fnu 4HI* представлен двумя фрагментами – 127 и 155 п.н., «G» аллель – 282 п.н. Аллели *Hph I* оба представлены двумя фрагментами: «Т» – 124+186 п.н., «G» – 148+186 п.н. *Taq I* включал аллели А и В длиной 676 и 574 п.н. соответственно. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью статистических программ «Arlequin», «Haplowiew» и теста Фишера. Различие двух сравниваемых величин считалось достоверным с надежностью $p > 0,95$, если вероятность их тождества оказывалась меньше 5%.

Результаты и обсуждение. Частота генотипов и аллелей, гетерозиготность и соответствие равновесию Харди-Вайнберга по шести изученным SNP в гене *DMPK* представлены в табл.1. Практически по всем маркерам во всех популяциях распределение частоты генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (исключение составляют локусы *Dra III* и *Fnu 4HI* в популяции кетов и *Hha I*, *Hph I* в популяции якутов). Наименьшее и наибольшее значение гетерозиготности наблюдалось по разным локусам в популяциях кетов, якутов и бурят.

Наблюдаемые значения генетического разнообразия (F_{ST}) по исследованным популяциям представлены в табл.2. Самое большое разнообразие зафиксировано в популяциях русских, бурят и хантов, тогда как наименьшее – в популяции якутов.

Анализ структуры неравновесия по сцеплению продемонстрировал по два небольших блока сцепления в популяциях русских (протяженностью по 4 kb, включает по 2 SNP: rs2070736 – rs572634 и rs1799894 – rs527221) и кетов (по 4 kb, расположены в теломерной и центромерной областях гена и включают по 2 SNP: rs2070736 – rs572634 и rs915915 – rs10415988). По одному непротяженному (до 4 kb) блоку сцепления выявлено в популяциях северных, центральных якутов и киргизов. Более протяженный блок (5 kb), включающий 3 SNP (rs572634 – rs799894 – rs527221), наблюдался в популяции вилюйских якутов. В группе больных блоков сцепления не выявлено.

При попарном полокусном сравнении популяционных выборок по частотам аллелей самые частые значимые отличия выявлены между популяциями кетов и бурят (по всем шести ис-

Таблица 1

Частоты аллелей изучаемых локусов, распределение генотипов и гетерозиготность в изучаемых выборках

Исследуемая группа	SNP в гене DMPK	Частота минорного аллеля	Наблюдаемая гетерозиготность (H_0)	Ожидаемая гетерозиготность (H_e)	Отклонение X-B значение χ^2
Якуты, больные МД (N=87)	DraIII(rs2070736)	0.276	0.526	0.4	-
	HhaI (rs572634)	0.093	0.107	0.169	-
	Bpm I (rs1799894)	0.42	0.733	0.487	-
	Hph I (rs527221)	0.086	0.118	0.156	-
	Fnu 4HI (rs915915)	0.207	0.28	0.328	-
	Taq I (rs10415988)	0.441	0.776	0.493	-
Здоровые якуты (N=328)	DraIII(rs2070736)	0.381	0.495	0.472	0.4474
	HhaI (rs572634)	0.107	0.117	0.192	5.1128E-8(P<0.05)
	Bpm I (rs1799894)	0.127	0.197	0.222	0.0961
	Hph I (rs527221)	0.188	0.265	0.305	0.0306(P<0.05)
	Fnu 4HI (rs915915)	0.235	0.331	0.36	0.2041
	Taq I (rs10415988)	0.136	0.227	0.234	0.7221
Буряты (N=100)	DraIII(rs2070736)	0.355	0.41	0.458	0.3772
	HhaI (rs572634)	0.153	0.204	0.259	0.0889
	Bpm I (rs1799894)	0.278	0.414	0.401	0.9985
	Hph I (rs527221)	0.035	0.07	0.068	1.0
	Fnu 4HI (rs915915)	0.283	0.343	0.406	0.1846
	Taq I (rs10415988)	0.245	0.41	0.37	0.4503
Киргизы (N=100)	DraIII(rs2070736)	0.337	0.388	0.447	0.2571
	HhaI (rs572634)	0.18	0.237	0.296	0.1056
	Bpm I (rs1799894)	0.347	0.49	0.453	0.601
	Hph I (rs527221)	0.174	0.284	0.287	1.0
	Fnu 4HI (rs915915)	0.335	0.402	0.446	0.429
	Taq I (rs10415988)	0.308	0.434	0.426	1.0
Русские (N=100)	DraIII(rs2070736)	0.24	0.42	0.365	0.2261
	HhaI (rs572634)	0.137	0.232	0.236	1.0
	Bpm I (rs1799894)	0.449	0.535	0.495	0.5752
	Hph I (rs527221)	0.143	0.245	0.245	1.0
	Fnu 4HI (rs915915)	0.336	0.402	0.464	0.2497
	Taq I (rs10415988)	0.435	0.49	0.492	1.0
Ханты (N=100)	DraIII(rs2070736)	0.311	0.337	0.429	0.054
	HhaI (rs572634)	0.107	0.153	0.191	0.1466
	Bpm I (rs1799894)	0.459	0.469	0.497	0.6949
	Hph I (rs527221)	0.071	0.121	0.131	0.7792
	Fnu 4HI (rs915915)	0.402	0.392	0.481	0.0954
	Taq I (rs10415988)	0.474	0.392	0.499	0.049
Кеты (N=50)	DraIII(rs2070736)	0.15	0.14	0.255	0.0131(P<0.05)
	HhaI (rs572634)	0.36	0.48	0.461	1.0
	Bpm I (rs1799894)	0.33	0.42	0.442	0.9045
	Hph I (rs527221)	0.38	0.52	0.471	0.7213
	Fnu 4HI (rs915915)	0.46	0.16	0.497	1.721E-6(P<0.05)
	Taq I (rs10415988)	0.32	0.44	0.435	1.0

следованным локусам). Пары кетов и хантов, бурят и русских значимо различались в частотах аллелей по пяти локусам. При сравнении больных якутов с популяционной выборкой якутов наблюдали значимые различия в частотах аллелей по трём локусам: *Hha I*, *Hph I*, *Fnu 4HI*.

В работе также были выявлены и проанализированы возможные гаплотипы во всех изучаемых выборках по шести локусам. Было зафиксировано 15 общих гаплотипов в паре больные МД – популяционная выборка якутов (табл.3), наиболее частый из которых (TTCCGA) встречался в этой паре с частотой 0,242. Наименьшая

частота встречаемости общего гаплотипа TGCGGA – 0,01. По пяти гаплотипам (TTCCGA, GTCCGA, TTTCTC, GTCCTA, GTTCTC) наблюдались значимые отличия по частоте встречаемости. Все пять гаплотипов ассоциированы с заболеванием, причём протективными являются гаплотипы TTCCGA, GTCCGA, а предрасполагающими к заболеванию – гаплотипы TTTCTC, GTCCTA GTTCTC

При сравнении больных МД с выборкой их родственников, не являющихся носителями заболевания, выявлено 18 общих гаплотипов (табл.4), наиболее частый из которых TTTCTC встречался в этой паре с частотой 0,341. Наимень-

Таблица 2

Генетическая дифференциация популяций

Популяция	Значение F_{ST}
Якуты (центральные, северные и вилюйские районы)	0,00956
Кеты	0,010763
Русские	0,10841
Киргизы	0,010831
Буряты	0,10946
Ханты	0,10855

Таблица 3

Гаплотипы, их частота и результаты попарного сравнения больных МД с популяционной выборкой якутов

Гаплотип	Частота гаплотипа		Значение P
	Больные (N=87)	Контроль (N=328)	
TTCCGA	0,068	0,289	P<0.05
GTCCGA	0,040	0,250	P<0.05
TTTCTC	0,384	0,065	P<0.05
GTCCTA	0,130	0,054	P<0.05
TTCCTA	-	-	P>0.05
TTCGGA	-	-	P>0.05
TGCGGA	-	-	P>0.05
TGCGTA	-	-	P>0.05
GTCGGA	-	-	P>0.05
GTTCTC	0,049	0,004	P<0.05
TTTCGA	-	-	P>0.05
TTTCTA	-	-	P>0.05
TTTCGC	-	-	P>0.05
TTCCTC	-	-	P>0.05
TGCCGA	-	-	P>0.05

Таблица 4

Гаплотипы, их частота и результаты попарного сравнения больных со здоровыми родственниками

Гаплотип	Частота гаплотипа		Значение P
	Больные (N=87)	Контроль (N=63)	
TTTCTC	0,419	0,232	P<0.05
GTCCTA	-	-	P>0.05
GTCCGA	0,040	0,112	P<0.05
TTCCTA	-	-	P>0.05
TTCCGA	-	-	P>0.05
TGCCGA	0,013	0,064	P<0.05
TTTCTA	-	-	P>0.05
GTCGGA	-	-	P>0.05
TTTGTC	-	-	P>0.05
TGCGTA	-	-	P>0.05
GTTTCGA	-	-	P>0.05
TTTGGA	-	-	P>0.05
TGCCTA	-	-	P>0.05
TTCCGA	-	-	P>0.05
GTCCTC	-	-	P>0.05
GTTCTC	-	-	P>0.05
GGTCTC	-	-	P>0.05
TGCGGA	-	-	P>0.05

шая частота наблюдалась у гаплотипа TTCCGA - 0,010. Значимые отличия по частоте встречаемости в данной паре выборок наблюдались по трём гаплотипам: TTTCTC, GTCCSTA и TGCGGA. Все три гаплотипа ассоциированы с заболеванием, причем гаплотип TTTCTC предрасполагает к заболеванию, а гаплотипы GTCCGA, TGCGGA являются протективными относительно МД.

Следует заметить, что в нашем предыдущем исследовании двух якутских выборок (больные МД и популяционная выборка) [2], был выявлен этот же гаплотип TTTCTC, указывающий на ассоциацию с заболеванием, что позволяет сделать предположение о значимой роли данного гаплотипа в предрасположенности к миотонической дистрофии.

Выводы. Анализ выборки больных миотонической дистрофией якутов и их здоровых родственников и шести североазиатских популяционных выборок (якуты, ханты, кеты, русские, буряты и киргизы) по шести SNP, расположенных равномерно по всему гену мышечной протеинкиназы (*Drail1* (rs2070736), *Hnal* (rs 572634), *Vpml* (rs 1799894), *Hphl* (rs 527221), *Fnu4HI* (rs 915915) и *TaqI* (rs10415988)), выявил наличие определённых гаплотипов, связанных с заболеванием, наиболее значимым из которых представляется гаплотип TTTCTC. В ходе исследования были обнаружены также значимые отличия по изучаемым локусам между популяциями кетов, бурят, хантов и русских,

показано наличие непротяжённых блоков сцепления в популяционных выборках якутов, русских и кетов. Дальнейшая работа по исследованию гена мышечной протеинкиназы предполагает поиск сцепления полиморфных сайтов с числом СТГ-повторов в гене *DMPK* в популяции якутов, проживающих в Республике Саха (Якутия).

Литература

1. Анализ полиморфных маркеров в гене мышечной протеинкиназы и ассоциация с миотонической дистрофией в якутской популяции / М.Г. Спиридонова, Н.В. Трапп, С.К. Степанова и [др.] // Якутский медицинский журнал. - 2009. - № 2(26). - С. 156-158.
Analysis of polymorphic markers in the gene of the muscle protein and association with myotonic dystrophy in the Yakut population / M.G. Spiridonova, N.V. Trapp, S.K. Stepanova [et al.] // Yakut medical journal. - 2009. - 2 (26). - P. 156-158.
2. Горбунова В.Н. Молекулярная неврология. Ч.1. Заболевания нервно-мышечной системы / В.Н. Горбунова, Е.А. Савельева-Васильева, В.В. Красильников. - СПб.: Интермедика, 2000. - С. 169-181.
Gorbunova V.N. Molecular Neurology. Part 1. Diseases of the neuromuscular system / V.N. Gorbunova, E.A. Savelieva-Vasilieva, V.V. Krasilnikov. - St. Petersburg.: Intermedica, 2000. - P. 169-181.
3. Полиморфизм СТГ-повторов в гене *DMPK* в популяциях Якутии и Центральной Азии / С.А. Фёдорова, Р.И. Хусаинова, И.А. Кутуев [и др.] // Мол. Биол.-2005.- Т.39(3).-С. 385-393.
CTG-repeat polymorphism in *DMPK* gene in populations of Yakutia and Central Asia / Fedorova S.A., Khusainova R.I., Kutuev I.A. [et al.] // Mol. Biol. - 2005. - Vol.39 (3). - С. 385-393.

4. Сухомьясова А.Л. Аутосомно-доминантная миотоническая дистрофия в республике Саха (Якутия): автореф. дис..... канд. мед. наук / А.Л.Сухомьясова. - Томск, 2005. - 28 с.

Suhomyasova A.L. Autosomal dominant myotonic dystrophy in the Republic Sakha (Yakutia): Abstract. dis ... cand. of med. sciences / A.L. Suhomyasova. - Tomsk, 2005. - 28 p.

5. Carson N.L. Analysis of repetitive regions in myotonic dystrophy type 1 and 2 / N.L. Carson // Curr. Protoc. Hum. Genet. - 2009. - Apr. - Chapter 9. - Unit9.69.

6. CTG expansion haplotype analysis in DM1 gene in healthy Iranian population / B. Shojasaffar, N. Moradin, K. Kahrizi [et al.] // Can. J. Neurol. Sci. - 2008. - Vol. 35(2). P. 216-219.

7. Hing resolution genetic analysis suggests one ancestral predisposing haplotype for the origin of the myotonic dystrophy mutation / E. Neville, M.S. Mahadevan, J.M. Barcelo [et al.] // Human Molecular Genetics. - 1994. - Vol.3, №1. - P.45-51.

8. Le Ber I. A non-DM1, non-DM2 multisystem myotonic disorder with frontotemporal dementia: phenotype and suggestive mapping of the DM3 locus to chromosome 15q21-24 / I. Le Ber, M. Martinez, D. Campion [et al.] // Brain. - 2004. - Vol. 127. - P. 1979-1992.

9. Myotonic dystrophy: present management, future therapy / P.S. Harper, B.Van Engelen, B. Eymard [et al.] // New York: Oxford University Press, 2004. - p. 251.

10. Molecular basis of Myotonic Dystrophy: Expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' - end of a transcript encoding a protein kinase family member / J.D. Brook, M.E. McCurrach, H.G. Harley [et al.] // Cell. - 1992. -Vol.68. - P. 799-808.

11. Rowland L.P. Thornton — Griggs — Moxley disease: myotonic dystrophy type 2 / L.P. Rowland // Ann. Neurol. - 1994. - Vol. 36. - P. 803-804.

12. Schoser B. Myotonic Dystrophies 1 and 2: Complex SDiseases with Complex Mechanisms / B. Schoser, L. Timchenko // Current Genomics. - 2010. - Vol. 11, - P. 77-90.

Л.С. Колесниченко, Т.М. Баторова, Т.Д. Субботина СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ ВАЛЬПРОАТА НАТРИЯ

УДК 612.015:577.15:577.17

Исследовано влияние противозпилептического препарата депакина на перекисное окисление липидов и на систему глутатиона крыс, а также возможность комбинированного применения вальпроата натрия с антиоксидантом иммунокалом. Введение депакина приводит к снижению антиоксидантной защиты и развитию оксидативного стресса. Иммунокал, способствующий синтезу внутриклеточного глутатиона, оказывает протективное действие.

Ключевые слова: система глутатиона, перекисное окисление липидов, вальпроат натрия, иммунокал.

Effect of antiepileptic preparation depakin on the lipid peroxide oxidation and glutathione system of rats and possibility of combined use of sodium valproate and antioxidant – immunocal were studied. Depakin injection causes a decreased antioxidant protection and oxidative stress development. Immunocal contributing to the intracellular glutathione synthesis has a protective influence.

Keywords: glutathione system, lipid peroxidation, sodium valproate, immunocal.

КОЛЕСНИЧЕНКО Лариса Станиславовна – д.м.н., проф., зав. кафедрой ГОУ ВПО Иркутского ГМУ МЗ и СР РФ, kolepnichenkols@mail.ru; **БАТОРОВА Татьяна Матвеевна** – аспирант кафедры химии при ИГМУ, batorovat@mail.ru; **СУББОТИНА Татьяна Дмитриевна** – студентка ИГМУ.

Введение. Эпилепсия является одной из распространенных болезней нервной системы, требующая применения в своей терапии специфических противосудорожных препаратов. Их прием проходит длительно, нередко пожизненно и зачастую с использованием весьма высоких доз. Все приме-

няемые сегодня в клинической практике противозпилептические препараты обладают теми или иными побочными эффектами. Базисными противозпилептическими препаратами широкого спектра действия, которые могут использоваться при различных формах эпилепсии, являются вальпроаты.