

Література

1. Гриневич А. И. Этиопатогенетическая профилактика и лечение гриппа и ОРВИ: новые возможности. / А. И. Гриневич, В. И. Матяш // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 4 (84) – С. 20 – 26.
2. Гриневич О. І., Грип H₁N₁: уроки / О. І. Гриневич, І. Г. Марковия // Укр. мед. часопис – 2010. – № 5 (79) – С. 28 – 32.
3. Грип: моніторинг і прогноз розвитку епідситуації, епідеміологічні особливості епідемії грипу А/H₁N₁ в Україні в епідсезоні 2009 – 2010 рр. та першочергові заходи протидії / Князевич В. М., Мухарська Л. М., Шпак І. В. [та ін.] // Інфекційні хвороби № 1. – 2010. – С. 5 – 14.
4. Лозицький В. П., Федчук А. С., Гридіна Т. Л. Амінокапронова кислота – засіб для лікування і профілактики грипу та ГРВІ // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2010. – № 1 – 2 (23) – С. 74 – 77.
5. Лозицький В. П. Участие системы протеолиза в реализации вирулентности вируса гриппа и развитии инфекционного процесса. Противовирусное действие ингибиторов протеаз // Вопросы вирусологии. – 1987. – № 4 – С. 413 – 419.
6. Лозицький В. П. и др. Противовирусное действие официальных препаратов – Е – аминокaproновой кислоты и унитиола относительно вирусов гриппа птиц // Одесский медицинский журнал – 2006. – № 3 – 4. – С. 7.
7. Козмірчук В. Є. Клінічна імунологія та алергологія / В. Є. Козмірчук, Л. В. Ковальчук // Вінниця: Нова книга. – 2006. – С. 526.
8. Козмірчук В. Є. Актуальные аспекты современной иммуно-профилактики: необходимость тонкого баланса между интересами общества и человека / В. Е. Козмірчук, Д. В. Мальцев // Клиническая иммунология. Алергология. Инфектология. – 2010. – № 2 (31). – С. 13 – 22.
9. Neuraminidase inhibitors: progress in the management of influenza / Woodhead M., Lavanehy D., Jonston S. [et al.] // Int. J. Pract. – 2000. – Vol. 54, № 9. – P. 604 – 610.

Реферати

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ПРИ ОРВИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ТЕРАПЕВТА

Ишейкин К. Е., Потязенко М. М., Люлька Н. А., Соколюк Н. Л., Настрога Т. В., Хайменова Г. С.

В статье освещены современные аспекты диагностики и химио-профилактики при ОРВИ в практике врача терапевта. Проведена оценка клинической эффективности комбинированного использования ингибиторов протеолиза аминокaproновой кислоты (АКК) и индуктора интерферона – нуклеината (рибонуклеиновой кислоты) с экстренно – профилактической целью в период эпидемического подъема заболеваемости на сезонный грипп и другие ОРВИ. Установлено, что при использовании АКК в сочетании с индуктором интерферона – нуклеинатом, вызывает эффект потенцирования противо-вирусного действия, которое приводит к повышению защитных сил организма при постоянном контакте с больными вирусными инфекциями.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), аминокaproновая кислота (АКК), нуклеинат (рибонуклеиновая кислота).

Стаття надійшла 13.06.2012 р.

ACTUAL ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND CHEMISTRYPROPHYLAXIS OF ARVI IN PRACTICE OF DOCTOR OF INTERNIST

Isheikin K. E., Potyazhenko M. M., Lyulka N. A., Sokolyuk N. L., Nastroga T. V., Khaymenova G. S.

The modern aspects of diagnostics and chemoprophyllaxis ARVI in physician's practice was considered in this article. The clinical effectiveness of proteolysis aminocaproic acid inhibitor combined usage and interferon inducing agent- nucleate (ribonucleic acid) with urgently – preventive purpose in the period of season diseases on flu and other ARVI was estimated. It was defined that the usage of ACC in the combination with interferon inducing agent- nucleate may cause antiviral effect potentiation, that leads to growth of host defenses in the time of permanent contact with diseased person.

Key words: acute respiratory virus infections (ARVI), aminocaproic acid (ACC), nucleate (ribonucleic acid).

УДК 616-053.31-001.8:575

О.М. Ковальова

В ДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

ЧИ ВПЛИВАЄ ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* НА СТАН ГЕМОДИНАМІКИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З АСФІКСІЄЮ

Представлено результати дослідження поліморфізму генів *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* у новонароджених з асфіксією. Виявлено асоціації між делеційним поліморфізмом гену *GSTT1* та розвитком тяжкої асфіксії у доношених новонароджених. Показано відсутність достовірних відмінностей у показниках ЧСС, АТ, погодинного діурезу в першу добу життя у новонароджених з функціональними і нефункціональними *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* генами. Початкова доза дофаміну, що потрібна для стабілізації гемодинаміки у новонароджених, а також тривалість його застосування були вищими у немовлят с генотипом *GG GSTP1*, ніж у дітей с генотипами *AG GSTP1* та *AA GSTP1*.

Ключові слова: *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, асфіксія, новонароджені, гемодинаміка, дофамін.

Робота виконана в контексті науково-дослідних робіт ДУ «Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України» «Розробити систему діагностичних, лікувальних і профілактичних заходів для новонароджених від матерів з інфекцією статевих органів» (державний реєстраційний №0110U 002060).

Вивченню патофізіологічних змін при асфіксії присвячено низку різнопланових досліджень. Зокрема виявлено, що однією з патогенетичних ланок асфіксії є розвиток декомпенсованого оксидантного стресу, який

сприяє виникненню цілої низки метаболічних реакцій, котрі призводять до первинного та вторинного порушення функціонування багатьох органів та систем [2,8]. Саме цим компонентом можна пояснити поліорганні ураження при асфіксії у новонароджених. Але, як показує досвід багатьох лікарів, розвиток гіпоксичних ускладнень у новонароджених та їх адаптація у ранньому неонатальному періоді відбуваються порізно, що нерідко пояснюється не тільки локалізацією та тяжкістю патологічного процесу, але й індивідуальними особливостями метаболічних процесів [5]. У попередніх наших роботах були показані асоціації між наявністю алельного поліморфізму гену *GSTT1* та тяжким перебігом асфіксії у доношених новонароджених [3], між генним поліморфізмом *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* генів та розвитком органних дисфункцій у передчасно народжених дітей [3,6]. Виявлення вищезгаданих асоціацій робить необхідним подальше дослідження внеску генетичної детермінанти у розвиток різних органних дисфункцій у новонароджених з асфіксією. Безумовно, подібні дослідження повинні бути проведені у різних регіонах України, у зв'язку з необхідністю ретельного аналізу отриманих даних, оскільки визначення генетичної детермінанти на популяційному рівні є передумовою до розробки нових клінічних рекомендацій.

Метою роботи було дослідити стан гемодинаміки в першу добу життя у новонароджених з асфіксією, стратифікованих відповідно до генотипів *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* генів.

Матеріал і методи дослідження. У дослідження включені доношені новонароджені (n=60) із гестаційним віком від 37 тижнів, масою при народженні від 2500 г, які лікувалися у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених лікувальних закладів Полтавської області упродовж 2009-2011 рр. з діагнозом помірної або тяжкої асфіксії (згідно МКХ-10). Зазначений діагноз виставляли на основі критеріїв, викладених у Наказі МОЗ України від 08.06.2007 р. №312 «Про затвердження клінічного протоколу з первинної реанімації та після реанімаційної допомоги новонародженим». Критеріями виключення із дослідження стали: наявність вроджених вад розвитку у новонароджених, підозра на внутрішньоутробне інфікування, гестаційний вік менше 37 тижнів, маса при народженні менше 2500 г. Усі діти були розділені на групи залежно від виду генотипу генів *GSTM1*, *GSTT1* та *GSTP1*. До групи дітей із поліморфними генами були віднесені немовлята з генотипом *GSTT1* « - », генотипом *GSTM1* « - » та з генотипами *AG* або *GG* гену *GSTP1*. Стан гемодинаміки вивчали за такими показниками: частота серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск (АТ) систолічний, АТ діастолічний, АТ середній, погодинний діурез, частота застосування дофаміну, початкова доза необхідна для стабілізації гемодинаміки та тривалість застосування медикаментозної підтримки гемодинаміки.

Аналіз делеційного поліморфізму генів *GSTT1*, *GSTM1* проводили з використанням мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції. Для визначення поліморфних варіантів *A313G* 5 екзону гену *GSTP1* також проводили полімеразну ланцюгову реакцію з подальшим рестрикційним аналізом продуктів реакції ампліфікації. Детекцію продуктів полімеразної ланцюгової реакції та рестрикційного аналізу проводили в агарозному гелі. Ампліфікацію виділеної ДНК проводили в реакційній суміші за М. Arand [9]. Ампліфіковані фрагменти розподіляли з використанням горизонтального електрофорезу в 1,5 % агарозному гелі із забарвленням бромистим етидієм.

Статистична обробка результатів проводилась із використанням пакету ліцензованих прикладних програм SPSS 16 та MS Excel XP.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження показало, що маса тіла при народженні, співвідношення кількості дівчаток і хлопчиків у групі дітей із нефункціональними генотипами *GSTT1*, *GSTM1* та *GSTP1* генів не відрізнялися від аналогічних показників дітей із функціональними генотипами зазначених генів (табл. 1). Оцінка за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилих була достовірно вищою у дітей з генотипом *GSTT1* « + », ніж у дітей із генотипом *GSTT1* « - ». Для *GSTM1* і *GSTP1* генів таких закономірностей не виявлено.

Таблиця 1

Базові характеристики обстежених дітей з асфіксією, стратифікованих відповідно до генотипів *GSTs* генів

| Базові характеристики | Генотипи <i>GSTT1</i> | | P | Генотипи <i>GSTM1</i> | | P | Генотипи <i>GSTP1</i> | | | P ₁₋₂ P ₁₋₃ |
|--|---------------------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--|
| | <i>GSTT1</i> « + » (n=39) | <i>GSTT1</i> « - » (n=21) | | <i>GSTM1</i> « + » (n=31) | <i>GSTM1</i> « - » (n=29) | | <i>AA</i> ¹ (n=24) | <i>AG</i> ² (n=34) | <i>GG</i> ³ (n=5) | |
| Маса тіла при народженні в грамах, (M±m) | 3560,4/ 62,87 | 3444,1/ 109,47 | 0,326 [#] | 3587,3/ 61,82 | 3447,4/ 94,35 | 0,214 [#] | 3523,6/ 110,51 | 3502,5/ 65,78 | 3582,0/ 74 | 0,863 [#] 0,820 [#] |
| Стать, % / (n) [жіноча/чоловіча] | 38,5 (15/24) | 47,6 (10/11) | 0,493* | 38,7 (12/19) | 44,8 (13/16) | 0,631* | 41,7/ (10/14) | 41,2/ (14/20) | 40,0/ (2/3) | 0,467* 0,671* |
| Оцінка за шкалою Апгар на 1 хв. в балах, (M±m) | 5,0/ 0,20 | 3,86/ 0,37 | 0,004 [#] | 4,6/ 0,28 | 4,62/ 0,27 | 0,919 [#] | 4,50/ 0,33 | 4,56/ 0,28 | 4,2/ 0,66 | 0,893 [#] 0,705 [#] |
| Оцінка за шкалою Апгар на 5 хв. в балах, (M±m) | 6,36/ 0,17 | 5,4/ 0,35 | 0,009 [#] | 5,97/ 0,24 | 6,1/ 0,25 | 0,699 [#] | 5,71/ 0,29 | 6,06/ 0,27 | 6,00/ 0,316 | 0,386 [#] 0,663 [#] |

*— значення P розраховувалось за χ^2 -критерієм Пірсона; # — значення P розраховувалось за двостороннім t-тестом Стьюдента

Також нами було проаналізовано частоту ускладнень під час вагітності та пологів у матерів дітей обстежених груп. Як свідчать результати дослідження, що наведені у табл.2, не існує достовірних відмінностей у частоті розвитку загрози переривання, кольпіту, багатоводдя або маловоддя, а також проведенні операції кесарського розтину у матерів, чії діти мали функціональні або нефункціональні *GST*-гени.

Таблиця 2

Особливості перинатального анамнезу у новонароджених з асфіксією, стратифікованих відповідно до генотипів *GSTs* генів

| Показники | Генотипи <i>GSTT1</i> | | <i>P</i> * | Генотипи <i>GSTM1</i> | | <i>P</i> * | Генотипи <i>GSTP1</i> | | | <i>P</i> ₁₋₂ * <i>P</i> ₁₋₃ * |
|---|---------------------------------|---------------------------------|------------|---------------------------------|---------------------------------|------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--|
| | <i>GSTT1</i> « + » (n=39) | <i>GSTT1</i> « - » (n=21) | | <i>GSTM1</i> « + » (n=31) | <i>GSTM1</i> « - » (n=29) | | <i>GSTT1</i> « + » (n=39) | <i>GSTT1</i> « - » (n=21) | <i>GG</i> ³ (n=5) | |
| Загроза переривання, % / (n [так/ні]) | 48,7/ (19/20) | 23,8/ (5/16) | 0,06 | 41,9/ (13/18) | 37,9/ (11/18) | 0,752 | 41,7/ (10/14) | 41,2/ (14/20) | 40,0/ (2/3) | 0,970 0,945 |
| Кольпіт, % / (n [так/ні]) | 10,3/ (4/35) | 0/ (1/20) | 0,422 | 6,5/ (2/29) | 10,3/ (3/26) | 0,468 | 4,2/ (1/23) | 6,8/ (3/31) | 20,0/ (1/4) | 0,448 0,320 |
| Багатоводдя або маловоддя, % / (n [так/ні]) | 23,1/ (9/30) | 9,5/ (2/19) | 0,174 | 22,6/ (7/24) | 13,8/ (4/25) | 0,219 | 16,7/ (4/20) | 23,5/ (85/26) | 0/ (0/5) | 0,384 0,447 |
| Кесарів розтин % / (n [так/ні]) | 15,4/ (6/33) | 9,5/ (2/19) | 0,418 | 9,7/ (3/28) | 17,2/ (5/24) | 0,316 | 8,3/ (2/22) | 17,6/ (6/28) | 0/ (0/5) | 0,270 0,680 |

*— значення *P* розраховувалось за χ^2 -критерієм Пірсона

Таблиця 3

Стан гемодинаміки в першу добу життя у новонароджених з асфіксією, стратифікованих відповідно до генотипів *GSTs* генів

| Показники | Генотипи <i>GSTT1</i> | | <i>P</i> | Генотипи <i>GSTM1</i> | | <i>P</i> <i>GSTT1</i> « + » (n=39) | Генотипи <i>GSTP1</i> | | | Генотип и <i>GSTT1</i> |
|--|---------------------------------|---------------------------------|----------|---------------------------------|---------------------------------|---|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| | <i>GSTT1</i> « + » (n=39) | <i>GSTT1</i> « - » (n=21) | | <i>GSTM1</i> « + » (n=31) | <i>GSTM1</i> « - » (n=29) | | <i>GSTT1</i> « - » (n=21) | <i>AG</i> ² (n=34) | <i>GSTM1</i> « + » (n=31) | |
| Тяжка асфіксія, % / (n [так/ні]) | 10,3 (4/35) | 42,9 (9/12) | 0,005* | 25,8 (8/23) | 17,2 (5/24) | 0,421* | 25,0 (6/18) | 20,6 (7/27) | 40,0 (2/3) | 0,692* 0,425* |
| ЧСС, уд за хв., (M±m) | 136,5± 1,13 | 133,9± 2,48 | 0,273# | 133,7± 2,35 | 137,07± 2,61 | 0,346# | 135,7± 2,91 | 134,5± 2,49 | 139,0± 4,99 | 0,760# 0,633# |
| Систолічний АТ, мм рт. ст., (M±m) | 64,7± 1,86 | 64,5± 2,52 | 0,937# | 62,5± 1,92 | 66,9± 2,23 | 0,142# | 64,7± 2,52 | 64,2± 1,74 | 63,5± 8,66 | 0,864# 0,859# |
| Діастолічний АТ, мм рт. ст., (M±m) | 30,47± 1,45 | 35,5± 2,02 | 0,043# | 31,7± 1,47 | 32,9± 1,98 | 0,635# | 31,3± 2,16 | 32,9± 1,49 | 33,7± 3,07 | 0,526# 0,650# |
| Середній АТ, мм рт. ст., (M±m) | 44,2± 1,47 | 46,7± 3,22 | 0,431# | 45,2± 2,26 | 45,0± 1,9 | 0,957# | 47,2± 3,05 | 43,7± 1,48 | 42,2± 2,46 | 0,265# 0,517# |
| Погодинний діурез, мл/кг/год, (M±m) | 2,02± 0,53 | 1,49± 0,26 | 0,48# | 1,54±0,19 | 2,16± 0,7 | 0,389# | 1,35± 0,22 | 2,09± 0,59 | 1,76± 0,85 | 0,321# 0,514# |

*— значення *P* розраховувалось за χ^2 -критерієм Пірсона; # — значення *P* розраховувалось за двостороннім *t*-тестом Стьюдента

Таблиця 4

Медикаментозна підтримка гемодинаміки у новонароджених з асфіксією, стратифікованих відповідно до генотипів *GSTs* генів

| Показники | Генотипи <i>GSTT1</i> | | <i>P</i> | Генотипи <i>GSTM1</i> | | <i>P</i> | Генотипи <i>GSTP1</i> | | | <i>P</i> ₁₋₂ <i>P</i> ₁₋₃ <i>P</i> ₂₋₃ |
|--|---------------------------------|---------------------------------|----------|---------------------------------|---------------------------------|----------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---|
| | <i>GSTT1</i> « + » (n=39) | <i>GSTT1</i> « - » (n=21) | | <i>GSTM1</i> « + » (n=31) | <i>GSTM1</i> « - » (n=29) | | <i>AA</i> ¹ (n=24) | <i>AG</i> ² (n=34) | <i>GG</i> ³ (n=5) | |
| Частота застосування дофаміну, % / (n [так/ні]) | 43,6 (17/39) | 38,1 (8/13) | 0,681* | 45,2 (14/17) | 37,9 (11/18) | 0,570* | 33,3 (8/16) | 47,1 (16/18) | 40,0 (2/3) | 0,296* 0,576* 0,729* |
| Початкова доза дофаміну, мкг/кг/хв., (M±m) | 4,79± 0,43 | 4,56± 1,01 | 0,804# | 4,89± 0,67 | 4,5± 0,46 | 0,653# | 5,00± 0,78 | 4,81± 0,52 | 7,00± 3,00 | 0,839# 0,350# 0,216# |
| Тривалість застосування дофаміну, діб (M±m) | 2,58± 0,32 | 2,88± 0,48 | 0,615# | 2,6± 0,37 | 2,75± 0,37 | 0,782# | 3,00± 0,53 | 2,76± 0,41 | 4,5± 1,5 | 0,732# 0,275# 0,193# |

*— значення *P* розраховувалось за χ^2 -критерієм Пірсона; # — значення *P* розраховувалось за двостороннім *t*-тестом Стьюдента

Аналіз гемодинаміки в першу добу життя у новонароджених з асфіксією, стратифікованих відповідно до генотипів *GSTT1*, *GSTM1* та *GSTP1* генів, виявив відсутність достовірних відмінностей у таких показниках, як ЧСС, АТ (систолічний, діастолічний та середній) і погодинний діурез між групами пацієнтів (табл.3). Безперечно про стан гемодинаміки у новонародженого з асфіксією свідчить і застосування медикаментів для підтримки гемодинаміки. Як представлено на табл.4, дофамін застосовувався майже у половини пацієнтів з асфіксією. При цьому нами не отримано достовірних відмінностей у частоті застосування зазначеного препарату між групами немовлят з функціональними та нефункціональними *GSTT1*, *GSTM1* та *GSTP1* генами. Що стосується дози препарату, то найвищу дозу у першу добу життя потребували немовлята з генотипом *GG GSTP1* – 7 мкг/кг/хв., у той час як немовлята з функціональним генотипом *AA GSTP1* – 5,0 мкг/кг/хв. Не зважаючи на відсутність статистичної значущості у цих значеннях, ми вважаємо, що ці показники мають

клінічну значимість і потребують подальшого вивчення на більшій когорті немовлят. Тривалість застосування дофаміну також була найбільшою у групі пацієнтів з *GG GSTP1* генотипом, ніж у пацієнтів з *AG GSTP1* та *AA GSTP1* генотипами (відповідно 4,5, 2,76 та 3,0 діб). Що стосується такого аналізу у немовлят, стратифікованих відповідно до генів *GSTT1* та *GSTM1*, то тривалість застосування дофаміну у дітей з функціональним генотипом була майже однаковою з тривалістю застосування у дітей з нефункціональним генотипом.

Попередніми нашими дослідженнями вивчено асоціації між поліморфізмом генів *GSTT1*, *GSTM1* та *GSTP1* та станом гемодинаміки у передчасно народжених дітей, які лікувалися у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених, і показано, що генотип *AG GSTP1* гену достовірно збільшує ймовірність застосування у дитини кисневої та медикаментозної підтримки гемодинаміки, а поєднання делеційного поліморфізму *GSTT1* та одонуклеотидної заміни *A313G* гену *GSTP1* в гомозиготному або гетерозиготному станах – застосування ШВЛ та медикаментозної підтримки гемодинаміки [1].

У роботах вітчизняних учених доведено роль *GSTT1* і *GSTM1* генів у розвитку патологічних станів на ранніх етапах онтогенезу [21] та тяжкої асфіксії [1, 3], а також показано, що ризик розвитку важкої перинатальної патології, гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС, респіраторного дистрес-синдрому, некротичного ентероколіту, неонатальної жовтяниці підвищується у 3 рази при наявності нефункціонального алелю гена *GSTT1* і зростає у 8 разів при наявності поєднання нефункціональних алелів генів *GSTT1* і *GSTM1* у новонароджених [4]. Турецькі вчені припускають, що існують зв'язки між поліморфізмом гена *GSTM1* та рівнем загального білірубіну при неонатальній жовтяниці [10].

У дослідженні F. D. Gilliland виявлено наявність асоціації між делеційним *GSTM1* та дефіцитом щорічного збільшення життєвої ємності легень у дітей, що свідчить про можливий вплив зазначеного гена на дозрівання легень [12]. Генетично детермінована незрілість легень у новонароджених та дітей молодшого віку впливає на функціональний стан їх легеневої системи за рахунок підвищеної чутливості до дії несприятливих екзогенних чинників [21] та сприяє в подальшому розвитку хронічних легеневих захворювань [11,13,19,20,21, 22]. У той же час словацькі вчені роблять висновок, що самі по собі гени не асоціюються зі збільшенням ризику хронічної обструктивної легеневої хвороби, але комбінації нульового генотипу *GSTM1* з гомозиготним в ексоні ехон 3 мутантної варіанти *EPHX1* гена є суттєвим предиктором збільшення сприйнятливості до хронічної обструктивної легеневої хвороби у Словацькій популяції [15]. У роботі T. Islam зі співавторами продемонстровано, що генний поліморфізм *GSTM1* асоціювався зі збільшеним ризиком розвитку астми у дітей [16], а у роботі G. F. Kogutina, що генний поліморфізм генів *GSTT1* та *GSTM1* асоціювався з хронічним бронхітом [14].

На сьогодні відома роль зазначених генів у контролюванні антиоксидантної системи та запальної відповіді при алергії. E. Melén зі співавторами у своїй роботі демонструє, що діти з *le105Val/Val105Val* генотипом *GSTP1* мають збільшені ризики сенсибілізації будь-яким алергеном у разі піддавання їх дії підвищених рівнів транспортних газів [18]. Таким чином, уже сьогодні на основі наявних даних цілком виправданим є тестування багатьох генів, зв'язок поліморфізму яких з розвитком важких захворювань та несприятливих наслідків можна вважати доведеним. Індивідуальний підхід до пацієнта, що має в своїй основі наукову інтерпретацію результатів генетичного тестування і їх зіставлення з даними клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження, дозволяє здійснити ранню діагностику генетично детермінованих захворювань і ускладнень та запропонувати максимально ефективну схему лікувальних заходів стосовно конкретного захворювання або патологічного стану.

Висновки

1. Тяжка асфіксія достовірно частіше виявлялась у дітей з нефункціональним *GSTT1* генотипом, ніж у дітей з його функціональним варіантом. Для дітей з функціональними і нефункціональними варіантами генів *GSTM1* та *GSTP1* таких закономірностей не виявлено.
2. Частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, погодинний діурез в першу добу життя у новонароджених з функціональними *GSTT1*, *GSTM1* та *GSTP1* генами не відрізнялися від аналогічних показників у немовлят з нефункціональними варіантами зазначених генів.
3. Немовлята з генотипом *GG GSTP1*, які перенесли перинатальну асфіксію, потребують у першу добу життя більш високі дози дофаміну та більшу тривалість його застосування для підтримки стабільної гемодинаміки, ніж діти з генотипами *AG GSTP1* та *AA GSTP1* генами.
4. Для з'ясування ролі генного поліморфізму у підтримці гемодинаміки у немовлят з асфіксією необхідні подальші дослідження на більшій когорті новонароджених та запровадження молекулярно-генетичного скринінгу генів *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* у новонароджених, які лікуються у неонатальних відділеннях інтенсивної терапії, що дозволить виявляти немовлят із ризиком розвитку тяжкого перебігу асфіксії, органних дисфункцій та підвищеною потребою у застосуванні «органопротезуючих» технологій.

Література

1. Аналіз внеску поліморфних варіантів генів *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* у розвиток критичних станів та органних дисфункцій у недоношених новонароджених з низькою масою тіла / Н. Г. Горovenko, Є. Є. Шунько, З. І. Россоха [та ін.] // Здоров'я жінчини. - 2010. - № 5. - С. 176–179.
2. Асфиксия новорожденных / Шабалов Н.П., Любименко В.М., Пальчик А.Б., Ярославский В.К. //СПб: Мед. пресс. 1999. – 410 с.

3. Визначення генетичної детермінанти у розвитку перинатальної асфіксії новонароджених / Н. Г. Горовенко, Т. К. Знаменська, В. І. Похилько, [та ін.] // Перинатология и педиатрия. - 2009. - № 4 (40). - С. 37–40.
4. Горовенко Н. Г. Генетичні маркери у прогнозуванні ризику розвитку перинатальної патології новонароджених / Н. Г. Горовенко, З. І. Россоха, С. В. Подольська // Фізіологія і патологія новонароджених : наук.-практ. конф., 2007 р. : тези доповідей – К., 2007. – С. 198–199.
5. Перинатальная патология головного мозга: предел безопасности, ближайший и отдаленный прогноз / Барышев Ю.И., Бубнова Н.И., Сорокина З.Х. [и др.] // Российский вестник перинатологии. – 1998. – №4. – С.6– 12.
6. Похилько В. І. Генетичні детермінанти розвитку деяких станів у передчасно народжених дітей, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії / В. І. Похилько, О. М. Ковальова, З. І. Россоха // Педиатрія, акушерство та гінекологія. - 2010. - Т. 72, № 4. - С. 119.
7. Россоха З. І. Роль генетичних та середовищних факторів у розвитку патологічних станів на ранніх етапах онтогенезу: дис. ... кандидата мед. наук : 03.00.15 / Россоха Зоя Іванівна. – К., 2007. – 149 с.
8. Сулима Е.Г. Синдром полиорганной недостаточности у новорожденных с асфиксией // Здоровье женщины. – - 2001. – Т.7, № 8. – С.79-83.
9. A Multiplex Polymerase Chain Reaction Protocol for the Simultaneous Analysis of the Glutathione S-Transferase *GSTM1* and *GSTT1* Polymorphisms / M. Arand, R. Muhlbauer, J. Hengstler [et al.] // Analytical Biochemistry. - 1996. - № 236. - P.184-186.
10. Are glutathione S-transferase gene polymorphisms linked to neonatal jaundice? / N. Muslu, Z. N. Dogruer, G. Eskandari [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2008. – Vol. 167, № 1. – P. 57– 61.
11. Chen Y. Genetics and pulmonary medicine: Genetic epidemiology of pulmonary function /Y. Chen// Thorax. - 1999. - Vol. 54. - P. 818-824.
12. Effects of Glutathione-S-Transferase M1, T1, and P1 on Childhood Lung Function Growth / F. D. Gilliland, W. J. Gauderman, H. Vora [at al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. - 2002. - Vol. 166. - P. 710-716.
13. Familial factors related to lung function in children aged 6-10 years: results from the PAARC epidemiologic study / F. Kauffmann, I. B. Tager, A. Munoz [et al.] // Am. J. Epidemiol. - 1989. - Vol. 129. - P. 1289-1299.
14. Genetic polymorphisms in the cytochromes P-450 (1A1, 2E1), microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase M1, T1, and P1 genes, and their relationship with chronic bronchitis and relapsing pneumonia in children / G. F. Korytina, D. G. Yanbaeva, L. I. Babenkova [et al.] // J. Mol. Med. - 2005. - Vol. 83, № 9. - P. 700-710.
15. Glutathione-S-transferase and microsomal epoxide hydrolase gene polymorphisms and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Slovak population / J. Zidzik, E. Slaba, P. Joppa [et al.] // Croat. Med. J. - 2008. - Vol. 49, № 2. - P. 182-191.
16. Glutathione-S-transferase *GSTP1*, *GSTM1*, exercise, ozone and asthma incidence in school children / T. Islam, K. Berhane, R. McConnell [et al.] // Thorax. - 2009. - Vol. 64, № 3. - P. 197-202.
17. Glutathione-S-transferase P1 (*GSTP1*) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease / T. Ishii, T. Matsuse, S. Teramoto [et al.] // Thorax. - 1999. - Vol. 54. - P. 693-696.
18. Interactions between glutathione S-transferase P1, tumor necrosis factor, and traffic-related air pollution for development of childhood allergic disease / E. Melén, F. Nyberg, C. M. Lindgren [et al.] // Environ. Health. Perspect. - 2008. - Vol. 116, № 8. - P. 1077-1084.
19. Koyama H. Genes, oxidative stress, and the risk of chronic obstructive pulmonary disease / H. Koyama, D. M. Geddes // Thorax. - 1998. - Vol. 53. - P. S10-S14.
20. Major genetic effects on airway-parenchymal dysanapsis of the lung: the Humboldt family study / Y. Chen, J. A. Dosman, D. C. Rennie // Genet Epidemiol. - 1999. - Vol. 16. - P. 95-110.
21. Silverman E. K. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease / E K. Silverman // Novartis Found Symp. – 2001. – Vol. 234. – P. 45–58.
22. Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the lung health study / A. J. Sandford, T. Chagani, T. D. Weir [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2001. - Vol. 163. - P. 469-473.

Реферати

ВЛИЯЕТ ЛИ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTR1* НА СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С АСФИКСИЕЙ

Ковалева Е.М.

Представлены результаты исследования полиморфизма генов *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* у новорожденных с асфиксией. Выявлены ассоциации между делеционным полиморфизмом гена *GSTT1* и развитием тяжелой асфиксии у доношенных новорожденных. Показано отсутствие достоверных отличий в показателях ЧСС, АД, почасового диуреза в первые сутки жизни у новорожденных с функциональными и нефункциональными *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* генами. Начальная доза дофамина требуемая для стабилизации гемодинамики у новорожденных, а также длительность его применения были выше у новорожденных с генотипом *GG GSTP1*, чем у детей с генотипами *AG GSTP1* та *AA GSTP1*.

Ключевые слова: *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, асфиксия, новорожденные, гемодинамика, дофамин.

Стаття надійшла 23.07.2012 р.

DOES THE POLYMORPHISM OF GENES *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTR1* ON THE HEMODYNAMICS IN NEONATES WITH ASPHYXIA

Kovalova O.M.

It was investigated *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* genes polymorphism in the newborns with asphyxia. It was determined the associations between *GSTT1* deletion gene polymorphism and severe asphyxia in term newborns. It was shown the absence of significant differences in of heart rate, blood pressure, urine output during the first day of life in infants with functional and nonfunctional *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTR1* genes. The start dose of dopamine required to stabilize hemodynamics in newborns, as well as the duration of use were higher in newborns with genotype *GG GSTP1* than in children with genotype *AA GSTP1* and *AG GSTP1*.

Key words: *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, asphyxia, newborns, hemodynamics, dopamine.