

УДК: 575.191:616-053.31-08-039.72-02:612.015.348

ГЕНЕТИЧНО ОБУМОВЛЕНІ ПОРУШЕННЯ
ФОЛАТНОГО ОБМІНУ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ
З ПЕРИНАТАЛЬНОЮ
АСФІКСІЄЮ ТЯЖКОГО СТУПЕНЯ**З.І. Россоха^{1,2}, Н.Г. Горovenko²,
В.І. Похилько³, С.П. Кир'яченко^{1,2},
Н.В. Ольхович²**ДЗ «Референс-центр з молекулярної
діагностики МОЗ України»¹

(м.Київ, Україна)

ДУ «Інститут генетичної та регенеративної
медицини НАМН»²

(м.Київ, Україна)

ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія»³

(м. Полтава, Україна)

Резюме. Стаття присвячена вивченню впливу генетичного поліморфізму на особливості фолатного обміну та антиоксидантного захисту у новонароджених з перинатальною асфіксією тяжкого ступеня.

Метою дослідження було вивчення змін показників фолатного обміну, антиоксидантного захисту та їх взаємозв'язку з генетичним поліморфізмом для з'ясування внеску генетично обумовлених порушень фолатного обміну в розвитку перинатальної асфіксії тяжкого ступеня. Матеріали і методи. Для виконання роботи обстежено 45 новонароджених (гестаційний вік 38-40 тижнів) з перинатальною асфіксією тяжкого ступеня (основна група) та 30 новонароджених (гестаційний вік 38-40 тижнів) з фізіологічним перебігом раннього неонатального періоду (група порівняння). Обстежені діти перебували у післяпологових та відділеннях інтенсивної терапії новонароджених обласного та міського пологових будинків міста Полтави. Виявлено значимі відмінності показників гомоцистеїну, фолатів у сироватці крові та активності глутатіонтрансферази у новонароджених обстежених груп впродовж перших трьох днів життя, для яких встановлено різної сили кореляцію. Динаміка зміни показників фолатного обміну на третю добу життя, порівняно з першою добою, достовірно відрізнялася у групах обстежених новонароджених та корелювала з показниками антиоксидантного захисту. Визначені особливості динаміки показників фолатного обміну характеризують фолатзалежні й антиоксидантні метаболічні процеси перинатального періоду. Аналіз впливу міжгенної взаємодії на розвиток порушень фолатного обміну та перинатальної асфіксії тяжкого ступеня встановив асоціацію з поліморфізмом генів *GSTT1*, *GSTM1*, *MTHFR*, *ACE*, *TNF-α*, *AT2R1*. Була з'ясована синергічна взаємодія між поліморфними варіантами генів *GSTT1* та *GSTM1*, *MTHFR* та *ACE*. Поліморфні варіанти перерахованих генів асоціювалися з динамікою змін показників фолатного обміну. При виконанні роботи було встановлено найкращу прогностичну модель міжгенної взаємодії у розвитку перинатальної асфіксії та генетично обумовлених порушень фолатного обміну у новонароджених (прогностична цінність – 91,47%). Комплексний аналіз несприятливих поліморфних варіантів генів *GSTT1*, *GSTM1*, *MTHFR*, *ACE*, *TNF-α*, *AT2R1* є перспективним для прогнозування несприятливого перебігу раннього неонатального періоду у новонароджених у клінічній практиці.

Ключові слова: фолатний обмін; поліморфізм генів; перинатальна асфіксія новонароджених.

Вступ

Вивченню генетичних детермінант у розвитку порушень фолатного обміну в жінок із репродуктивними розладами було присвячено чимало робіт, у яких було з'ясовано, що підвищення гомоцистеїну та певні поліморфні варіанти гена *MTHFR* є несприятливими прогностичними чинниками [1-4]. На основі отриманих даних було розроблено клінічні протоколи, за якими впродовж останніх десяти років у розвинених країнах рекомендується визначати генетично обумовлені порушення фолатного обміну в жінок. У окремих протоколах було зазначено, що необхідно аналізувати генетичний поліморфізм, а не рівень гомоцистеїну в периферичній крові, бо останній виявлявся рідше у обстежених жінок з репродуктивними розладами порівняно з частотою виявлення 677TT та 677CT генотипів за геном *MTHFR* [5]. В останніх метаоглядах підтверджено вагому роль С677Т поліморфізму за геном *MTHFR* у різноманітних репродуктивних розладах, як за рахунок порушень фолатного обміну, так і у зв'язку зі зростанням ризику тромбофілії, особливо за наявності інших

несприятливих перинатальних чинників ризику [4]. Останнім часом зростає увага до дослідження ролі фолатного обміну та генів, що контролюють розвиток різноманітних критичних станів у новонароджених різного гестаційного віку [2, 6, 7], що на нашу думку є надзвичайно важливим, оскільки дані гени починають функціонувати з ранніх термінів гестації і фетальний та неонатальний генотип (порівняно з материнським) може мати не менший вплив на переривання вагітності та формування критичних станів у новонароджених. У попередніх роботах нами було показано асоціації генотипів 677TT та 677CT за геном *MTHFR* зі скороченням гестаційного віку та критичними станами у новонароджених [5]. Але подальшого дослідження потребують питання, яким чином реалізуються генетичні порушення на метаболічному рівні, і які інші гени, окрім генів фолатного обміну, впливають на динаміку біохімічних показників.

Зниження антиоксидантного захисту та делеційний поліморфізм *GSTT1*, *GSTM1* генів сімейства глутатіон-S-трансфераз відіграють важливу роль у розвитку критичних станів новонародже-

них в ранньому неонатальному періоді, а визначення загальної активності ферменту глутатіон-трансферази (ГТ) та його ізомерів використовують для оцінки прооксидантних зсувів і стану антиоксидантного захисту, особливо за впливу несприятливих чинників [8]. Тому визначення загальної активності ГТ у поєднанні з біохімічними показниками фолатного обміну є перспективним для оцінки того, за яких умов відбувається реалізація генетично обумовлених порушень у розвиток критичних станів в ранньому неонатальному періоді. Варто зазначити, що вплив міжгенної взаємодії на схильність до розвитку критичних станів у ранньому неонатальному періоді в новонароджених та динаміка показників фолатного обміну залежно від генетичного поліморфізму мало досліджені, що й зумовило необхідність виконання даної роботи.

Мета дослідження

Вивчити зміни показників фолатного обміну, антиоксидантного захисту та їх взаємозв'язок з генетичним поліморфізмом для визначення внеску генетично обумовлених порушень фолатного обміну у розвиток перинатальної асфіксії новонароджених тяжкого ступеня

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 45 новонароджених (гестаційний вік 38-40 тижнів) з перинатальною асфіксією тяжкого ступеня (основна група) та 30 новонароджених (гестаційний вік 38-40 тижнів) з фізіологічним перебігом раннього неонатального періоду (група порівняння). Обстежені діти перебували у післяпологових відділеннях та відділеннях інтенсивної терапії новонароджених обласного та міського пологового будинків міста Полтави. Діагноз перинатальної асфіксії у обстежених дітей встановлювали відповідно до МКЗ 10 Всесвітньої організації охорони здоров'я (<http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>) та діючого Наказу МОЗ України. Критеріями включення були клінічні симптоми перинатальної асфіксії тяжкого ступеня, гестаційний вік 38-40 тижнів. Критеріями виключення були вроджені вади розвитку, хромосомна патологія, внутрішньоутробне інфікування, гестаційний вік менше 38 тижнів, вага менше 2500 г.

У основній групі було 23 хлопчика, 22 дівчинки, а у групі порівняння - ±15 хлопчиків та 15 дівчаток. Середня вага пацієнтів основної групи складала $3312,2 \pm 0,52$ г, зріст - $50,1 \pm 0,42$ см, а новонароджених групи порівняння - $3270 \pm 0,55$ г та $50,3 \pm 0,43$ см. Новонароджені обстежених груп достовірно не відрізнялися щодо статі, антропометричних показників та гестаційного віку. У новонароджених були проведені загальні, інструментальні та лабораторні методи досліджень. Батьки усіх дітей надали письмову згоду на участь у дослідженні. На проведення дослідження було отримано дозвіл етичного комітету.

Матеріалом для дослідження слугувала пуповинна або периферійна кров новонароджених. Забір матеріалу здійснювали на першу та третю добу життя. Біохімічними методами досліджували показники фолатів у сироватці крові (ФК), сумарну активність глутатіонтрансферази (ГТ), а також

рівень гомоцистеїну в плазмі крові (ГЦ). Молекулярно-генетичними методами досліджували делеційний поліморфізм генів GSTT1, GSTM1 та поліморфні варіанти генів ACE (I/D), AT2R1(A1166C), TNF- α (G308A), MTHFR(C677T).

Дані досліджень підлягали статистичній обробці з використанням програм SPSS17.0, MDR2.0.

Результати досліджень та їх обговорення

У обстежених нами новонароджених обох груп з гестаційним віком 38-40 тижнів рівень ГЦ не був сталим впродовж перших трьох діб після народження. У новонароджених групи порівняння спостерігалось вірогідне підвищення ГЦ ($p < 0,05$) на третю добу життя ($6,64 \pm 1,34$ мкмоль/л) на відміну від першої доби життя ($2,8 \pm 0,01$ мкмоль/л). Серед новонароджених основної групи рівень ГЦ був вірогідно вищим ($p < 0,05$) в першу добу життя ($5,24 \pm 0,52$ мкмоль/л) у зіставленні з новонародженими групи порівняння ($2,8 \pm 0,01$ мкмоль/л), а в подальшому спостерігалось невірогідне зниження його рівня у хворих на 3 добу ($5,05 \pm 0,63$ мкмоль/л). Рівень ГЦ на третю добу у новонароджених основної групи вірогідно не відрізнявся від новонароджених групи порівняння (рис.1).

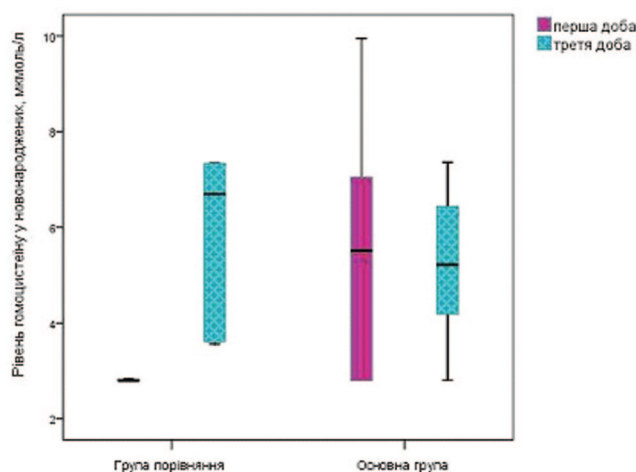


Рис.1. Показники рівня ГЦ у новонароджених на першу та третю добу

Отже нами виявлено зростання ГЦ у новонароджених групи порівняння впродовж перших трьох діб, що непрямим чином свідчить за інтенсивність процесів фолатного обміну в цей період, та зв'язок зростання рівня ГЦ із нормальним перебігом раннього неонатального періоду, для якого характерна інтенсифікація окислювальних процесів у відповідь на пологовий стрес та утилізація накопичених у внутрішньоутробний період нутрієнтів [3,6,7]. Новонароджені основної групи народилися з достовірно підвищеним рівнем гомоцистеїна на відміну від групи порівняння, отже зростання рівня гомоцистеїну у них було інтенсивнішим та без особливої динаміки впродовж трьох діб, що можна розглядати, як виснаження фолатзалежних процесів. Підтвердженням цього стало дослідження рівня ФК у новонароджених обох груп.

Рівень ФК у новонароджених основної групи ($740,4 \pm 47,95$ нг/мл) був вірогідно зниженим при зіставленні його з рівнем у новонароджених

групи порівняння ($1069,25 \pm 46,06$ нг/мл) на першу добу (рис.2). На третю добу рівень ФК достовірно не відрізнявся у обстежених дітей обох груп, але порівняно з першою добою життя, рівень фолатів вірогідно знизився у групі порівняння ($682,5 \pm 36,53$ нг/мл), а у хворих дітей залишився незмінним ($743,14 \pm 59,61$ нг/мл), ($p < 0,05$).

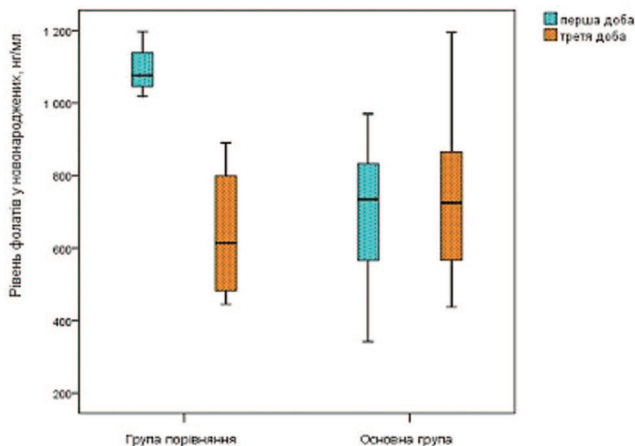


Рис.2. Показники рівня ФК у новонароджених на першу та третю добу

Новонароджені основної групи мали зменшений та сталий впродовж трьох діб рівень ФК, отже нутрієнт не тільки не був достатньо накопиченим у внутрішньоутробний період, але й не утилізувався в ранньому неонатальному періоді, що могло бути пов'язано з наявністю більшого числа генотипів 677СТ та 677ТТ за геном MTHFR, які асоційовані із продукцією метилентетрагідрофолатредуктази зі зниженою ферментативною активністю [3,7]. Як видно з отриманих нами результатів, при зниженні ФК у новонароджених групи порівняння спостерігалось підвищення рівня гомоцистеїну, а у новонароджених групи порівняння рівень ГЦ, підвищений при народженні, залишався незмінним. Для вирішення питання, чи супроводжувалися вказані зміни показників фолатного обміну впродовж перших трьох діб прооксидантним зсувом, нами було досліджено активність ГТ у новонароджених обох груп.

У новонароджених основної групи на третю добу (рис.3) було вірогідне підвищення ($p < 0,05$) сумарної активності ферменту ГТ ($51,45 \pm 7,41$ мкмоль/мл) на відміну від цього показника у новонароджених групи порівняння ($10,93 \pm 3,39$ мкмоль/мл).

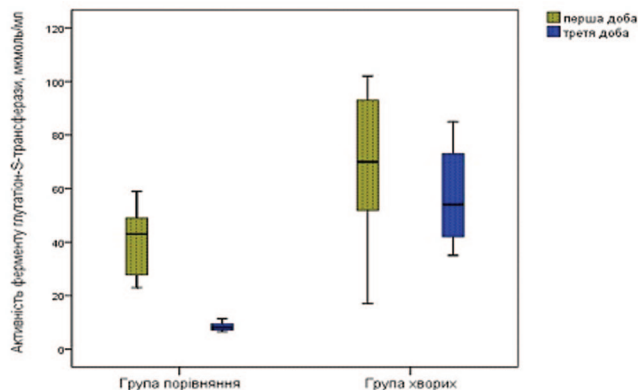


Рис.3. Активність ферменту ГТ у новонароджених на першу та третю добу

Якщо порівнювати з першою добою життя, то хворі новонароджені (рис.3) мали більшу активність ферменту ($69,87 \pm 18,26$ мкмоль/мл) на відміну від новонароджених групи порівняння ($42,50 \pm 13,23$ мкмоль/мл). На третю добу у дітей групи порівняння спостерігалось вірогідне зниження активності ферменту, порівняно з першою добою, а у хворих новонароджених активність ферменту знижувалась не вірогідно і залишалась високою, що засвідчило про напругу процесів антиоксидантного захисту в новонароджених основної групи.

При статистичному аналізі кореляційного зв'язку між показниками фолатного обміну було встановлено значимі різної сили та спрямованості зв'язки. Рівень ГЦ на першу добу значимо корелював із рівнем ФК на першу та третю добу. А рівень ГЦ на третю добу був також пов'язаним із рівнем ФК, а окрім цього, з рівнем сумарної активності ГТ на першу добу. Отже надмірний прооксидантний зсув у першу добу життя внаслідок пологового процесу та розвитку тяжких проявів перинатальної асфіксії був пов'язаний з рівнем ГЦ на третю добу.

Таблиця 1

Кореляції між досліджуваними показниками фолатного обміну та антиоксидантного захисту впродовж трьох діб життя у обстежених новонароджених

Кореляція між досліджуваними показниками	г-значення	р-значення
Рівень ГЦ 1 доба / Рівень ФК 1 доба	-,676	,000
Рівень ГЦ 1 доба / Рівень ФК 3 доба	-,532	,050
Рівень ГЦ 3 доба / Рівень ФК 1 доба	-,801	,001
Рівень ГЦ 3 доба / Рівень ФК 3 доба	-,833	,000
Рівень ГЦ 3 доба / Рівень ГТ 1 доба	-,569	,034

Примітка: г- коефіцієнт кореляції, р- статистична значущість

Процеси фолатного обміну підлягають впливу генетичних чинників. Загальновідомо, що за наявності несприятливих генотипів за геном MTHFR знижується активність ферменту та погіршується метаболізм фолатів [1, 2, 7]. У попередніх роботах нами було показано, що розвиток критичних станів у новона-

роджених відбувається за умов міжгенної взаємодії, комбінованого впливу несприятливих поліморфізмів декількох генів [5]. Тому результати міжгенної взаємодії досліджених генів у розвитку перинатальної асфіксії тяжкого ступеня в новонароджених аналізували з використанням програми MDR 2.0 (табл.2).

Таблиця 2

Моделі ген-генної взаємодії у розвитку перинатальної патології за допомогою програми MDR 2.0 в режимі всебічного пошуку

Число генів у моделі	Комбінації генів в прогностичній моделі	Відтворюваність моделі	Точність моделі, %
1	ACE	10/10	68,06
2**	GSTT1 / GSTM1	10/10	84,38
3**	GSTT1 / GSTM1 / ACE	9/10	82,29
4*	GSTT1 / GSTM1 / MTHFR / ACE	8/10	82,16
5***	GSTT1 / GSTM1 / MTHFR / ACE / AT2R1	9/10	88,54
6***	GSTT1 / GSTM1 / MTHFR / ACE / TNFa / AT2R1	10/10	91,47

Примітка: *- визначена найкраща модель ($p < 0,05$) серед n - генних моделей

** - визначена найкраща модель ($p < 0,01$) серед n - генних моделей

*** - визначена найкраща модель ($p < 0,001$) серед n - генних моделей

Коефіцієнт перехресної перевірки був найвищим та визначив статистичну вірогідність для найкращих моделей, якими були двох-та шестилокусні моделі (табл.1) зі 100% відтворюваністю (10/10) та високою точністю передбачення ризику розвитку патології в новонароджених. Точність моделі була найвищою 91,47 при моделі, яка включала всі досліджувані гени. Побудована нами модель дозволила оцінити вплив міжгенної взаємодії на розвиток перинатальної асфіксії у обстежених новонароджених (рис.4). Як видно з графічного зображення, тісний взаємозв'язок (синергічну взаємодію) встановлено для генів GSTT1 та GSTM1, а також генів ACE та MTHFR. При проведенні розрахунків встановлено, що за сукупного впливу цих пар генів показники ентропії зростали - на 44,19% для генів GSTT1 та GSTM1, а на 10,81% для генів ACE та MTHFR.

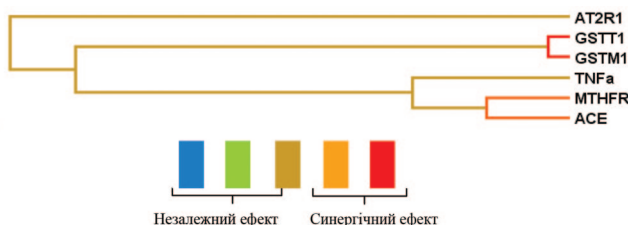


Рис.4. Дендрограма ген-генної взаємодії у розвитку критичних станів у новонароджених з порушеннями фолатного обміну

При аналізі впливу гена GSTT1 на рівень фолієвої кислоти у загальній групі новонароджених нами виявлено достовірне підвищення рівня ФК на першу добу життя при алейному поліморфізмі гена GSTT1 (859,20+46,00 нг/мл) у порівнянні з новонародженими з делеційним поліморфізмом гена GSTT1 (603,20+102,80 нг/мл). Рівень

ГЦ на третю добу життя підвищувався у новонароджених з генотипом 677СТ за геном MTHFR (6,34+0,80 мкмоль/л) порівняно з дітьми, що мали генотип 677СС (4,24+0,67 мкмоль/л). У новонароджених з 677СС генотипом був достовірно підвищений рівень ФК як на 1 добу (933,18+62,81 нг/мл) так і на третю добу (868,50+85,60 нг/мл) життя порівняно з генотипом СТ (678,46+53,05 та 618,46+53,05 нг/мл, відповідно). Показники ГЦ та ФК у обстежених новонароджених також значимо змінювалися залежно від поліморфних варіантів за геном ACE. Нами було виявлено достовірно значиме підвищення рівня ГЦ на 1 добу при генотипі DD (6,20+0,96 мкмоль/л) порівняно з генотипом II (3,62+0,46 мкмоль/л). Рівень ФК на першу (928,86+78,06 нг/мл) та третю добу (842,86+98,73 нг/мл) був підвищеним при наявності II генотипу порівняно з DD генотипом (662,50+95,30 та 557,75+75,52 нг/мл, відповідно). Виявлені закономірності вказують на генетичну обумовленість стану фолатного обміну в перинатальному періоді, який підлягає впливу генів MTHFR, ACE, GSTT1, GSTM1, тобто тісно пов'язаний із станом ендотеліальної функції та антиоксидантного захисту. Саме тому заходи щодо лікування та профілактики перинатальної асфіксії у новонароджених повинні враховувати потребу у нормалізації показників фолатного обміну шляхом своєчасної корекції порушень за рахунок призначення необхідних вітамінів та нутрієнтів.

Потреба особливих заходів для новонароджених основної групи ґрунтується на встановлених у них відмінностях. Рівень ГЦ на першу добу в дітей з критичними станами був значимо вищим при генотипі DD (6,69+0,95 мкмоль/л) за геном ACE порівняно з генотипом II (3,94+0,58 мкмоль/л). А рівень ФК був значимо підвищеним серед новонароджених основної групи на пер-

шу та третю добу за наявності генотипу II (899+109,5 та 903,8+137,3 нг/мл) порівняно з носіями генотипу DD (586,14+65,85 та 557,75+75,52 нг/мл, відповідно). Поліморфізм гена MTHFR значимо впливав на рівень ФК в першу та третю добу. За наявності генотипу 677CC рівень ФК складав 872,00+74,10 та 895,17+91,12 нг/мл, відповідно, а за наявності генотипу 677CT – 652,67+ 50,40 та 629,13+52,58 нг/мл, відповідно. Отже у носіїв генотипу DD за геном ACE та 677CT за геном MTHFR знижений рівень ФК може непрямим чином свідчити про їх активну утилізацію в метаболічних процесах у перинатальному періоді та підвищену потребу щодо їх відновлення.

У якості біохімічних показників фолатного обміну здебільшого вивчають рівень фолатів, вітаміну B12 у сироватці крові та гомоцистеїну в плазмі крові. Подібні дослідження були проведені і в нашій роботі. Дані показники досліджувалися іншими авторами у новонароджених різного гестаційного віку та було показано динаміку їх змін зі зростанням рівня ГЦ за наявності 677CT та 677TT генотипів за геном MTHFR у передчасно народжених дітей. Більшість наукових джерел з приводу порушень фолатного обміну стосуються здебільшого передчасно народжених дітей, для яких виявлено достовірний вплив поліморфізму C677T гена MTHFR на поглиблення гіпоксичного ураження ЦНС та розвитку внутрішньошлуночкових крововиливів [2], а виявлені нами особливості вказують на важливість лікування та профілактики порушень у доношених новонароджених для зменшення або профілактики клінічних проявів перинатальної асфіксії.

Література

1. Guerra-Shinohara E.M. Relationship between total homocysteine and folate levels in pregnant women and their newborn babies according to maternal serum levels of vitamin B12 / E.M. Guerra-Shinohara, A.A. Paivab, H.C. Rondo // BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology.– 2002.– Vol.109. – P.784-791.
2. Gene-environment interactions in severe intraventricular hemorrhage of preterm neonates / L.R. Ment, U. Adén, A. Lin [et al.] // *Pediatr Res.* – 2014. – Vol.75. – P.241-250.
3. Scholl T.O. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy / T.O. Scholl, W.G. Johnson // *Am J Clin Nutr.* – 2000. – Vol.71. – P.1295S-1303S.
4. Fekete K. Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation / K. Fekete, C. Berti, M. Trovato // *Nutrition Journal.* – 2012. – Vol. 11. – P.75.
5. Горovenko Н.Г. Изучение ассоциации полиморфных вариантов генов ACE (I/D), AT2R1 (A1166C), TNF-a (G308A), MTHFR (C677T) и их комбинаций с риском развития перинатальной патологии и сокращением сроков гестации / Н.Г. Горovenko, С.П. Кирьяченко, З.И. Россоха // *Биополимеры и клетка.* – 2011.– №3(27). – С.206-213.
6. Janet S. Sinsheimer Gene-Gene Interaction in Maternal and Perinatal Research [Електронний ресурс] / Janet S. Sinsheimer, Robert C. Elston, Wenjiang J. Fu // Hindawi Publishing Corporation Journal of Biomedicine and Biotechnology. – 2010. – Режим доступу: doi:10.1155/2010/853612
7. Homocystinuria due to deficiency of N(5,10)-methylenetetrahydrofolate reductase activity [Електронний ресурс].–Режим доступу: <http://omim.org/>
8. Роль генетичних та середовищних факторів у розвитку патологічних станів на ранніх етапах онтогенезу [Електронний ресурс].– Режим доступу: <http://referat.co/ref/111365>

Висновки

1. У новонароджених основної групи виявлено значимі, на відміну від групи порівняння, відхилення показників фолатного обміну (зростання рівня гомоцистеїну та зниження рівня фолатів у сироватці крові на першу добу життя), що мали сталий характер впродовж трьох діб та корелювали між собою та загальною активністю глутатіонтрансферази.

2. Зміни показників фолатного обміну в новонароджених впродовж перших трьох діб життя достовірно відрізнялися у групах обстежених (у основній групі не було достовірного зниження рівня гомоцистеїну та фолатів у сироватці крові, а у групі порівняння достовірно знижувався рівень фолатів та зростав рівень гомоцистеїну у сироватці крові) та корелювали із загальною активністю глутатіонтрансферази.

3. Динаміка зміни біохімічних показників фолатного обміну на першу та третю добу були асоційовані з впливом поліморфізму генів GSTT1 та GSTM1, MTHFR та ACE, для яких було з'ясовано синергічну взаємодію у розвитку перинатальної асфіксії тяжкого ступеня в новонароджених.

4. Побудовано шестилокусну прогностичну модель міжгенної взаємодії GSTT1/ GSTM1/ MTHFR/ACE/TNF-a/ AT2R1 у розвитку перинатальної асфіксії тяжкого ступеня та супутніх генетично обумовлених порушень фолатного обміну у новонароджених (прогностична цінність – 91,47%).

5. Комплексний аналіз несприятливих поліморфних варіантів генів GSTT1, GSTM1, MTHFR, ACE, TNF-a, AT2R1 є перспективним для прогнозування несприятливого перебігу раннього неонатального періоду в новонароджених у клінічній практиці.

**ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫЕ
НАРУШЕНИЯ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА
У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ
АСФИКСИЕЙ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ**

*З.И. Россоха^{1,2}, Н.Г. Горовенко², В.И. Похилько³,
С.П. Кирьяченко^{1,2}, Н.В. Ольхович²*

ГУ «Референс-центр по молекулярной
диагностике МЗ Украины»¹

(г. Киев, Украина)

ГУ «Институт генетической и регенеративной
медицины НАМН»²

(г. Киев, Украина)

ВГУЗ «Украинская медицинская
стоматологическая академия»³

(г. Полтава, Украина)

**GENETICALLY SPECIFIED DISORDERS
OF FOLATE METABOLISM
IN NEONATES WITH
CRITICAL CONDITIONS**

*Z.I. Rossokha^{1,2}, N.G. Gorovenko², V.I. Pokhilko³,
S.P. Kyriachenko^{1,2}, N.V. Olkhovych²*

SI «Reference-Centre on Molecular Diagnostics
of the Ministry of Public Health of Ukraine»¹

(Kyiv, Ukraine),

SI «Genetic and Regenerative Medicine Institute, the
National Academy of Medical Sciences of Ukraine»²

(Kyiv, Ukraine)

Higher Medical Educational Institution «Ukrainian
Medical Stomatological Academy»³

(Poltava, Ukraine)

Резюме. Статья посвящена изучению влияния генетического полиморфизма на особенности фолатного обмена и антиоксидантной защиты у новорожденных с перинатальной асфиксией тяжелой степени.

Целью исследования было изучение изменений показателей фолатного обмена, антиоксидантной защиты и их взаимосвязи с генетическим полиморфизмом для определения вклада генетически обусловленных нарушений фолатного обмена в развитие перинатальной асфиксии тяжелой степени. Для выполнения работы обследовано 45 новорожденных (гестационный возраст 38-40 недель) с перинатальной асфиксией тяжелой степени (основная группа) и 30 новорожденных (гестационный возраст 38-40 недель) с физиологическим течением раннего неонатального периода (группа сравнения). Обследованные дети находились в послеродовых отделениях и отделениях интенсивной терапии новорожденных областного и городского родильного дома города Полтавы. Выявлены значимые различия показателей гомоцистеина, фолатов в сыворотке крови и активности глутатионтрансферазы у новорожденных обследованных групп в течение первых трех суток жизни, для которых установлено различной силы корреляцию. Динамика изменений показателей фолатного обмена на третьи сутки жизни, по сравнению с первыми сутками, достоверно отличалась в группах обследованных новорожденных и коррелировала с показателями антиоксидантной защиты. Были определены особенности динамики показателей фолатного обмена, характеризующие фолатзависимые и антиоксидантные метаболические процессы перинатального периода. Анализ влияния межгенного взаимодействия на развитие нарушений фолатного обмена и перинатальной асфиксии тяжелой степени установил ассоциацию с полиморфизмом генов GSTT1, GSTM1, MTHFR, ACE, TNF- α , AT2R1. Было установлено синергическое взаимодействие между полиморфными вариантами генов GSTT1 и GSTM1, MTHFR и ACE. Полиморфные варианты перечисленных генов ассоциировались с динамикой изменений показателей фолатного обмена. При выполнении работы было установлено лучшую прогностическую модель межгенного взаимодействия в развитии перинатальной асфиксии тяжелой степени и генетически обусловленных нарушений фолатного обмена у новорожденных (прогностическая ценность - 91,47%). Анализ неблагоприятных полиморфных вариантов генов GSTT1, GSTM1, MTHFR, ACE, TNF- α , AT2R1 является перспективным для прогнозирования неблагоприятного течения раннего неонатального периода у новорожденных в клинической практике.

Ключевые слова: фолатный обмен; полиморфизм генов; перинатальная асфиксия.

Summary. The paper deals with the influence of genetic polymorphisms on the features of folate metabolism and antioxidant protection in newborns with critical conditions in neonatal period.

The **objective** of the study was to examine changes in folate metabolism, antioxidant defense indicators and their relationship with genetic polymorphism to determine the contribution of genetically determined folate metabolism disorders in the development of critical conditions in newborns. To perform the work 45 infants were examined (gestational age 38-40 weeks) with critical conditions of the early neonatal period (the main group) and 30 infants (gestational age 38-40 weeks) with physiological early neonatal period (the comparison group). Examined children were in obstetric and neonatal intensive care units of the Regional Maternity Hospital in Poltava. There were significant differences in the indices of homocysteine, folate and serum glutathione transferase activity in newborns of the examined groups during the first three days of life, with varying strength correlation found. Dynamics of the indices of folate metabolism on the third day of life as compared to the first day was significantly different in the newborns from the main groups and correlated with the indices of antioxidant protection. The peculiarities of the dynamics of folate metabolism indices, characterizing antioxidant and folate dependent metabolic processes in the perinatal period, were determined. The analysis of the intergenic interaction impact on the development of folate metabolism disorders and critical conditions revealed association with polymorphisms of GSTT1, GSTM1, MTHFR, ACE, TNF- α , AT2R1 genes. Synergistic interaction between polymorphic variants of genes GSTT1 and GSTM1, MTHFR and ACE was found. Polymorphic variants of these genes associated with changes in the dynamics of folate metabolism indicators. In the course of the study the best predictive model of intergenic interaction in the development of critical conditions and genetically determined folate metabolism disorders in newborns was found (predictive value - 91.47%). Analysis of unfavorable polymorphic variants in GSTT1, GSTM1, MTHFR, ACE, TNF- α , AT2R1 genes is a perspective one to predict unfavourable early neonatal period in newborns in clinical practice.

Key words: folate metabolism; gene polymorphism; critical conditions of newborns.