

ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПОТРЕБИ У МЕДИЧНИХ ВТРУЧАННЯХ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Н.Г. Горovenko^{1,2}, Є.Є. Шунько², О.Т. Лакша², З.І. Россоха², С.П. Кир'яченко^{1,2}, В.І. Похилько³, О.М. Ковальова³

¹ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН», м. Київ, Україна

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України м. Київ, Україна

³ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава, Україна

Резюме. У статті наведено результати комплексної оцінки ролі поліморфних варіантів генів *ACE*, *AT2R1*, *TNF-α*, *MTHFR* у потребі в медичних втручаннях у новонароджених. При проведенні статистичного аналізу отримано предиктивну модель з високою прогностичною цінністю. Подальші дослідження сприятимуть використанню результатів генетичного тестування для оцінки ризику розвитку критичних станів у новонароджених та потреби у медичних втручаннях.

Ключові слова: ген, поліморфізм, новонароджені.

Вступ

Останнє десятиріччя характеризувалося бурхливим розвитком молекулярної медицини, основні зусилля якої були спрямовані на пошук генетичної компоненти у розвитку мультифакторних захворювань та патологічних станів [1–5]. Значна, але недостатня, увага була приділена дослідженню ролі генетичних факторів у виникненні важкої перинатальної патології та критичних станів у новонароджених [6–15]. У дослідженнях не було проведено комплексної оцінки стану новонароджених з урахуванням впливу індивідуальної генетичної компоненти на перебіг раннього неонатального періоду у хворих дітей з різними медичними втручаннями.

Вивчення впливу генетичної детермінанти на потребу в медичних втручаннях у новонароджених може слугувати основою для розробки індивідуалізованого підходу до вибору стратегії лікування, що сприятиме зниженню частоти розвитку ускладнень та своєчасній профілактиці. У практичній та науковій медицині відсутні дані про інформативні біомаркери в оцінці ризику розвитку важких критичних станів у новонароджених, які б могли також використовуватися для оптимізації індивідуалізованого вибору протоколу лікування. Таким чином, дослідження генетичних маркерів є перспективним для наукових досліджень та подальшого впровадження в практичну діяльність.

Мета роботи — дослідження впливу генетичної компоненти на потребу в медичних втручаннях у новонароджених.

Матеріал і методи дослідження

У ході дослідження було обстежено 235 новонароджених з критичними станами раннього неонатального періоду та 110 новонароджених групи контролю, народжених у термінових, фізіологічних пологах, з оцінкою за шкалою Апгар 7–8 балів, що не мали клінічних симптомів перинатальних захворювань і яких було виписано додому на 3–5 добу. Серед обстежених новонароджених різного терміну гестації (28–40 тижнів) респіраторний дистрес-синдром (РДС) було виявлено у 64,26% (n=151) дітей, набряк головного мозку (НГМ) — у 14,23%, перивентрикулярну лейкомаляцію (ПВЛ) — у 17,23%, вентрикулодилатацію (ВДЛ) — у 16,73%, дихальну недостатність — у 35,32%, недостатність кровообігу — у 18,04%, ниркову недостатність — у 16,23%, пневмонії — у 14,87%, ателектази — у 34,78%, трахеобронхіти — у 24,04%, гіпертензію легеневої артерії — у 24,05%. Обстежені новонароджені перебували на лікуванні у спеціалізованих неонатологічних відділеннях НДСЛ «ОХМАТДИТ» та пологового будинку міста Полтави. Молекулярно-генетичні дослідження проводи-

лися стандартними методами. Для визначення поліморфізму *I/D* гена *ACE* застосовувалася алельспецифічна полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). При дослідженні поліморфних варіантів *A1166C*, *C677T*, *G308A* генів *AT2R1*, *MTHFR*, *TNF-α* проводили, після ПЛР, аналіз поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Продукти ампліфікації фрагментів ДНК генів *AT2R1*, *MTHFR*, *TNF-α* підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеаз рестрикції *BstDeI*, *HinfI* та *NcoI*, відповідно. Результати ПДРФ аналізу враховували, проводячи електрофорез отриманих фрагментів у 2% агарозному гелі.

Результати молекулярно-генетичних досліджень підлягали статистичній обробці з використанням програм STATISTICA 8.0 та мультифакторної просторової редукції (MDR_2.0) [16–19].

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані відмінності в результатах лікування РДС за стандартними протоколами у новонароджених з однако-вим гестаційним віком свідчать про значний внесок індивідуальних факторів спадкової схильності у формування захворювання та відповіді на лікування [20]. У роботах Н.Г. Горovenko та співавт. (2006) було показано асоціацію між наявністю делеційного поліморфізму генів *GSTT1* та розвитком РДС у новонароджених, а також зростання ризику розвитку синдрому при поєднанні у новонародженого делеційного поліморфізму генів *GSTT1* та *GSTM1* [21]. Пізніше Н.Г. Горovenko та співавт. (2010) було встановлено, що недоношені новонароджені з низькою масою тіла за наявності делеційного поліморфізму гена *GSTT1* мають вірогідно вищий відносний ризик застосування ШВЛ та кисневої підтримки, а за наявності делеційного поліморфізму гена *GSTM1* — кисневої підтримки, а при поєднанні цих делеційних поліморфізмів відносний ризик збільшується вдвічі. Відносний ризик застосування ШВЛ, кисневої та гемодинамічної підтримки у новонароджених також підвищується за наявності певних поліморфних гена *GSTP1*, тобто потребу у необхідності реанімаційних заходів можна прогнозувати, проводячи молекулярно-генетичне тестування у пацієнтів неонатальних реанімаційних відділень та інтенсивної терапії [22]. S. Yimenicioglu et al. було з'ясовано, що серед недоношених новонароджених з РДС вірогідно підвищена частота генотипу *DD* та *D* алеля гена *ACE*. У цьому дослідженні порівнювали дві групи недоношених дітей — з наявністю та відсутністю РДС. Новонароджені з гестаційним віком 28–32 тижні з генотипом *DD* гена *ACE* мали більш високий ризик розвитку РДС та важчий його перебіг [13]. За наявності генотипу *DD* гена *ACE* у недоношених дітей

Таблиця 1

Тривалість госпіталізації хворих новонароджених залежно від поліморфізму I/D гена ACE

Генотип	Тривалість госпіталізації (доба) M±m	Результати порівняльного аналізу
II ¹	19,06±3,23	1-3, p<0,05
ID ²	30,40±2,88	2-3, p>0,05
DD ³	30,62±3,76	1-2, p<0,05

Таблиця 2

Тривалість ШВЛ у хворих новонароджених в залежності від поліморфізму I/D гена ACE у хворих новонароджених

Генотип	Тривалість ШВЛ (доба) M±m	Результати порівняльного аналізу
II ¹	9,50±2,23	1-3, p<0,05
ID ²	14,45±2,78	2-3, p>0,05
DD ³	16,63±2,87	1-2, p>0,05

Таблиця 3

Тривалість госпіталізації новонароджених основної групи залежно від поліморфізму G308A гена TNF-α

Генотип	Тривалість госпіталізації (доба) M±m	Результати порівняльного аналізу
308GG ¹	25,51±2,20	1-3, p<0,05
308AG ²	31,61±3,95	2-3, p>0,05
308AA ³	43,60±8,96	1-2, p>0,05

гірша перинатальна кардіореспіраторна адаптація, оскільки генотип DD пов'язаний з більшою активністю ACE і впливає на виникнення кардіореспіраторних патологічних реакцій. Новонароджені з генотипом DD потребували вірогідно частіше кисневої та гемодинамічної підтримки [23]. Tong-yan HAN та група дослідників показали взаємозв'язок між поліморфізмом I/D гена ACE та важкістю захворювань у новонароджених. У даному дослідженні показали, що частота генотипу DD підвищена у групі хворих дітей порівняно з частотою генотипів ID+II, а також встановили, що діти з генотипом DD частіше потребували ШВЛ і мали метаболічний ацидоз, гіпонатріємію, гіпоглікемію. Крім функції оксигенації та вентиляції, при РДС страждають недихальні функції легень, зокрема синтез біологічно активних речовин — прозапальних цитокінів. В умовах критичного стану відбувається надмірна продукція цитокінів, які із захисників перетворюються на агресорів, призводячи до реалізації клінічних та лабораторних ознак системної запальної реакції [24]. G. Vokodi et al. було встановлено, що недоношені новонароджені з екстремально низькою масою тіла та навністю алейя 308-A вірогідно частіше потребували штучною вентиляції легень та тривалішої респіраторної підтримки [25].

Індивідуальний аналіз клінічної картини захворювання у обстежених нами новонароджених при зіставленні з генотипом хворих показав, що носії генотипів DD і ID частіше потребували тривалої госпіталізації, на відміну від носіїв генотипу II (табл. 1).

При проведенні подальшого аналізу щодо впливу поліморфізму I/D гена ACE на потребу у реанімаційній допомозі спостерігалось вірогідне підвищення частоти генотипу DD ($\chi^2=7,47$, $p<0,05$, OR=3,56 95%CI: 1,39–9,13) та вірогідне зниження генотипу II ($\chi^2=5,39$, $p<0,05$, OR=0,13 95%CI: 0,13–0,86) у хворих новонароджених, що потребували реанімаційної допомоги, на відміну від частоти цього генотипу у хворих новонароджених, що лікувалися у неонатологічних відділеннях. Серед усіх новонароджених, які потребували ШВЛ, була вірогідно підвищена частота генотипу DD (35,48%) порівняно з частотою цього генотипу у хворих новонароджених (8,14%), яким не було застосовано ШВЛ ($\chi^2=13,09$, $p<0,05$, OR=6,21, 95%CI: 2,14–18,04). Частоти генотипів ID та II вірогідно не відрізнялися залежно від потреби в ШВЛ.

Зважаючи на вірогідну асоціацію генотипу DD з потребою у ШВЛ у хворих новонароджених, нами було

проведено аналіз впливу поліморфних варіантів гена ACE на тривалість ШВЛ (табл. 2).

Як видно з табл. 2, у хворих з генотипом DD застосування ШВЛ було вдвічі тривалішим порівняно з хворими з генотипом II ($p<0,05$). Отже, як видно з отриманих результатів, поліморфізм I/D досліджуваного нами гена має вплив на тривалість госпіталізації, необхідність застосування реанімаційної, респіраторної підтримки та їх тривалість у хворих новонароджених ($p>0,05$).

При аналізі впливу поліморфізму A1166C гена AT2R1 на тривалість госпіталізації, необхідність реанімаційної та респіраторної підтримки вірогідних відмінностей не виявлено. Нами встановлено, що носії генотипу 308AA частіше потребували тривалої госпіталізації, на відміну від носіїв генотипу 308GG (табл. 3).

При дослідженні впливу поліморфізму G308A гена TNF-α на потребу у реанімаційній допомозі виявлено тенденцію до підвищення частоти генотипів 308AA та 308AG у хворих новонароджених, що потребували реанімаційної допомоги, на відміну від частоти цих генотипів у хворих новонароджених, що лікувалися в спеціалізованих неонатологічних відділеннях (рис. 1).

Частота генотипу 308GG була підвищеною у хворих новонароджених, які лікувалися в спеціалізованих неонатологічних відділеннях, порівняно з результатами розповсюдження цього генотипу у хворих, що лікувалися у реанімаційному відділенні, але усі перераховані відмінності щодо дослідженого нами поліморфізму не були достовірними ($p>0,05$). Понад 60% новонароджених, серед тих, яким була надана спеціалізована реанімаційна допомога, потребували застосування ШВЛ.

Серед тих, хто потребував ШВЛ, була вірогідно підвищена частота генотипу 308AA (12,90%) порівняно з частотою

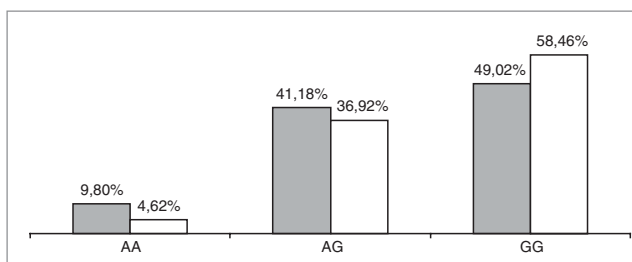


Рис. 1. Потреба в реанімаційній допомозі залежно від поліморфізму G308A гена TNF-α у новонароджених основної групи

Таблиця 4

Тривалість ШВЛ у новонароджених основної групи залежно від поліморфізму G308A гена TNF- α

Генотип	Тривалість госпіталізації (доба) M \pm m	Результати порівняльного аналізу
308GG ¹	25,51 \pm 2,20	1-3, p<0,05
308AG ²	31,61 \pm 3,95	2-3, p>0,05
308AA ³	43,60 \pm 8,96	1-2, p>0,05

Таблиця 5

Тривалість госпіталізації хворих новонароджених залежно від поліморфізму C677T гена MTHFR

Генотип	Тривалість госпіталізації (доба) M \pm m	Результати порівняльного аналізу
308GG ¹	25,51 \pm 2,20	1-3, p<0,05
308AG ²	31,61 \pm 3,95	2-3, p>0,05
308AA ³	43,60 \pm 8,96	1-2, p>0,05

Таблиця 6

Тривалість ШВЛ у хворих новонароджених залежно від поліморфізму C677T гена MTHFR

Генотип	Тривалість ШВЛ (доба) M \pm m	Результати порівняльного аналізу
308GG ¹	8,25 \pm 1,72	1-3, p<0,05
308AG ²	11,83 \pm 1,66	2-3, p>0,05
308AA ³	19,5 \pm 3,93	1-2, p>0,05

тою цього генотипу у хворих новонароджених (2,33%), яким не було застосовано ШВЛ ($\chi^2=5,24$, $p<0,05$, OR=6,22, 95%CI: 1,08–35,87). Частоти генотипів 308AG та 308GG вірогідно не відрізнялися у новонароджених залежно від потреби в ШВЛ.

Отже, як видно з отриманих результатів, поліморфізм G308A досліджуваного нами гена не впливає на необхідність застосування реанімаційної допомоги, але визначає необхідність застосування респіраторної підтримки у хворих реанімаційного відділення.

Виявлення вірогідної асоціації генотипу 308AA з потребою у ШВЛ у хворих новонароджених потребувало проведення аналізу впливу поліморфних варіантів гена TNF- α на тривалість ШВЛ (табл. 4).

Було встановлено, що у носіїв генотипу 308AA тривалість ШВЛ була майже вдвічі більшою порівняно з носіями генотипу 308GG, ці показники вірогідно різнилися між собою ($p<0,05$). У носіїв генотипу 308AG тривалість ШВЛ була меншою порівняно з носіями генотипу 308AA, але ця різниця не була вірогідною ($p>0,05$). Отримані результати вказують на суттєву роль дослідженого нами поліморфізму у розвитку важкої перинатальної патології та свідчать про наявність у хворих новонароджених генетичної обумовленості вазоактивного дисбалансу та надмірного синтезу прозапальних цитокінів.

Наявність мутантних алелей гена MTHFR, за літературними джерелами, пов'язують із підвищеним ризиком гіпоксичних уражень внаслідок зниження антиоксидантного захисту та ендотеліальної дисфункції [26], у зв'язку з цим нами було проведено дослідження впливу зазначеного поліморфізму на перебування дітей у стаціонарі та потребу у респіраторній підтримці.

Аналіз клінічних показників та перебігу захворювання у новонароджених з урахуванням генотипу хворих показав, що носії генотипів 677TT та 677CT частіше потребували тривалої госпіталізації, на відміну від носіїв генотипу 677CC (табл. 5).

Нами було також проаналізовано вплив поліморфізму C677T гена MTHFR на потребу в реанімаційній допомозі. Хворі новонароджені з генотипом 677CT ($\chi^2=6,19$ OR=2,80 95%CI: 1,23–6,39) та генотипом 677TT ($\chi^2=8,15$ OR=4,54 95%CI: 1,51–13,64) вірогідно частіше потребували реанімаційних заходів, на відміну від дітей з генотипом 677CC ($\chi^2=19,30$ OR=0,18 95%CI: 0,08–0,39), які частіше одержували лікування у неонатологічних відділеннях.

Новонароджені, яким була надана спеціалізована реанімаційна допомога, потребували застосування ШВЛ.

Серед тих новонароджених, що потребували ШВЛ, була вірогідно підвищена частота генотипу 677TT (29,03%) порівняно з частотою цього генотипу у хворих новонароджених (5,81%), яким не було застосовано ШВЛ ($\chi^2=10,66$, $p<0,05$, OR=6,63, 95%CI: 2,02–21,79). Натомість частота генотипу 677CC була вірогідно вищою у дітей реанімаційного відділення, що не потребували застосування ШВЛ ($\chi^2=12,29$, $p<0,05$, OR=0,20 95%CI: 0,08–0,52). Частоти генотипу 677CT в цих підгрупах вірогідно не відрізнялися між собою (рис. 2).

Беручи до уваги вірогідну асоціацію генотипу 677TT з потребою у ШВЛ у хворих новонароджених, нами було проведено аналіз впливу поліморфних варіантів гена MTHFR на тривалість ШВЛ (табл. 6). Серед хворих новонароджених з генотипом 677TT респіраторна підтримка була вірогідно тривалішою порівняно з хворими з CC-генотипом ($p<0,05$).

Отримані результати показують, що поліморфізм C677T гена MTHFR впливає на тяжкість стану новонародженого, що потребує реанімаційної допомоги, визначає необхідність застосування респіраторної підтримки та дозволяє оцінити її імовірну тривалість.

На наступному етапі було використано статистичну програму MDR_2.0 для побудови моделі міжгенної взаємодії у розвитку критичних станів з потребою у респіраторній підтримці та обчислення потенціалу предикції (табл. 7).

Найбільш значущою, з потенціалом передбачення 0,6996, була модель, яка включала чотири гени – ACE, TNF- α , AT2R1, MTHFR (табл. 7). Також значущими були одно- та двокомпонентні моделі, які включали ген MTHFR та в поєднанні з геном ACE, потенціал яких становив 0,6798 та 0,6868 відповідно. Проведення додаткового

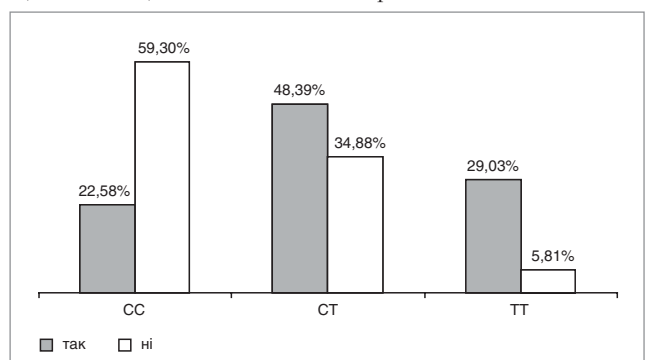


Рис. 2. Потреба у ШВЛ залежно від поліморфізму C677T гена MTHFR у хворих новонароджених

Таблиця 7

Модель міжлокусних взаємодій при потребі у респіраторній підтримці у новонароджених, розрахованих за допомогою програми MDR 2.0_beta_7 в режимі всебічного пошуку (exhaustive search)

Генотип	Тривалість госпіталізації (доба) M±m	Результати порівняльного аналізу
CC ¹	20,74+ 2,84	1-3, p<0,05
CT ²	30,91+ 3,46	2-3, p>0,05
TT ³	31,24+4,29	1-2, p<0,05

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

Таблиця 8

Модель міжлокусних взаємодій при перинатальній патології новонароджених та реанімаційних заходів, розрахованих за допомогою програми MDR 2.0_beta_7 в режимі всебічного пошуку (exhaustive search)

Генотип	Тривалість ШВЛ (M±m)	Результати порівняльного аналізу
CC ¹	13,00+1,01	1-3, p<0,05
CT ²	14,05+ 1,87	2-3, p>0,05
TT ³	16,58+1,02	1-2, p>0,05

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

коригуючого пермутаційного тесту підтвердило вірогідність отриманих нами результатів (p<0,05). Побудована нами модель дозволила оцінити вплив міжгенної взаємодії на потребу в респіраторній підтримці (рис. 3).

Як видно з графічного зображення, тісний взаємозв'язок (синергічну взаємодію) встановлено для генів *MTHFR* та *ACE*, ентропія яких становила 10,32% та 8,72% відповідно і зростала при їх сукупній дії на 1,78%. Підвищений показник ентропії було визначено для гена *TNF-α* – 3,00% який, відповідно до зображення, мав негативний взаємозв'язок з іншими генами. Негативний взаємозв'язок також є характерним для гена *AT2R1*, який дав найнижчий показник ентропії – 1,27% (рис. 3).

При дослідженні впливу міжгенної взаємодії на потребу в реанімаційному втручанні у новонароджених визначено двокомпонентну статистичну модель, але з меншим потенціалом предикції, який склав 0,6095 (табл. 8).

Побудована нами модель дозволила виявити головні та незалежні ефекти досліджених генів на потребу у реанімаційній підтримці (рис. 4).

Як видно з графічного зображення, тісний взаємозв'язок (синергічну взаємодію) встановлено для генів

MTHFR та *TNF-α*, ентропія яких становила 3,82% та 1,07% відповідно і зростала при їх сукупній дії на 2,29%. Синергічна взаємодія спостерігалася для гена *ACE* з генами *MTHFR* та *TNF-α*, але у гена *ACE* показник ентропії був невисокий. Показник ентропії для гена *AT2R1* становив 2,18%, який, відповідно до зображення, мав незалежний вплив на потребу в реанімаційній підтримці у новонароджених (рис. 4). Досліджені нами гени були асоційовані з потребою у медичних втручаннях, окрім гена *AT2R1*. Встановлено високу вірогідність асоціації генів *ACE*, *MTHFR* з потребою у кисневій підтримці. Тривалість кисневої підтримки також залежала від цих генів, але для гена *TNF-α* було визначено високу вірогідність асоціації, на відміну від інших генів. Необхідність реанімаційної допомоги з високою вірогідністю залежала від генів *ACE* та *MTHFR*. Загальна тривалість перебування у стаціонарі вірогідно залежала від поліморфізму генів *ACE*, *TNF-α*, *MTHFR*. Побудовано чотирьохкомпонентну статистичну модель потреби новонароджених у респіраторній підтримці (з потенціалом предикції 69,96%), та двокомпонентну модель потреби у реанімаційній підтримці (з потенціалом предикції 60,95%).

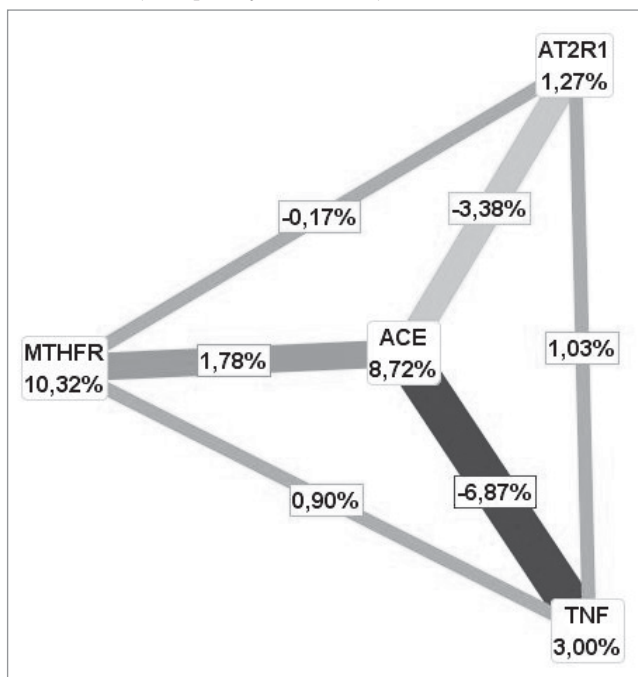


Рис. 3. Дендрограма міжгенної взаємодії у новонароджених з респіраторною підтримкою

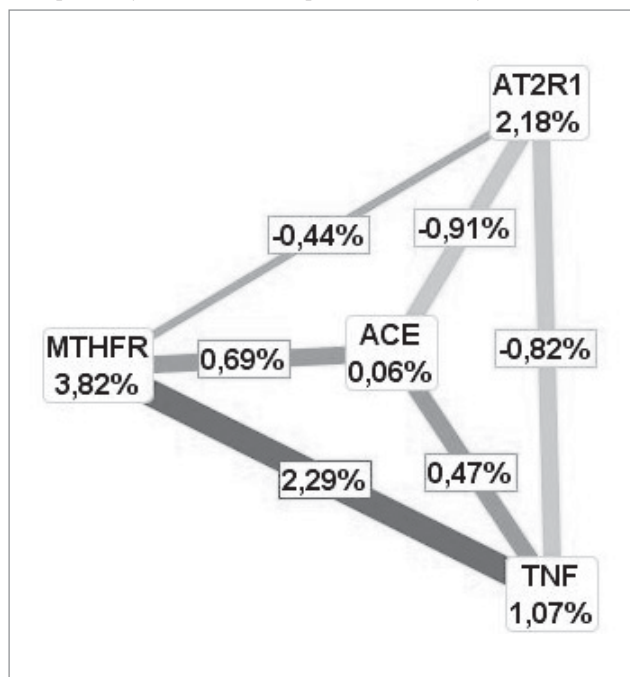


Рис. 4. Дендрограма міжгенної взаємодії у новонароджених з реанімаційною підтримкою

Висновки

Аналіз поліморфних варіантів генів *ACE*, *AT2R1*, *TNF-α*, *MTHFR* є важливим, як для створення прогностичної моделі в обґрунтуванні ризику розвитку

критичних станів у новонароджених, так і для розробки нових підходів до оцінки потреби новонароджених в медичних втручаннях у ранньому неонатальному періоді.

ЛІТЕРАТУРА

- Collins F. S. Implication of Human Genome Project for Medical Science / F. S. Collins, V. A. McKusick // JAMA. — 2001. — Vol. 285, № 5. — P. 540—544.
- Peltonen L. Dissecting human disease in the postgenomic era / L. Peltonen, V. A. McKusick // Genomics and Medicine. — 2002. — Vol. 2. — P. 3—12.
- Баранов В. С. Генетический паспорт — основа индивидуальной и превентивной медицины / под ред. В. С. Баранова. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. — 528 с.
- Бочков Н. П. Вклад генетики в медицину / Н. П. Бочков // Рос. мед. вестн. — 2001. — № 4. — С. 4—13.
- Баранов В. С. Програма «Геном человека» как научная основа профилактической медицины / В. С. Баранов // Вестн. РАМН. — 2000. — № 10. — С. 27—37.
- Богданова Р. З. Генетические маркеры дыхательных расстройств у новорожденных / Р. З. Богданова, А. И. Фатыхова, К. В. Данилко // Вопр. практич. педиатрии. — 2008. — Т. 3, № 6 — С. 12—16.
- Cytokine gene polymorphisms in preterm infants with necrotizing enterocolitis: genetic association study / G. Henderson, S. Craig, R. Baier [et al.] // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. — 2009. — Vol. 94. — P. 124—128.
- Genetic factor that influence short-term neurodevelopment outcome in term hypoxic-ischaemic encephalopathic neonates / D. Harding, S. Cal-kavur, M. Akisu [et al.] // The Journal of International Medical Research. — 2011. — Vol. 39. — P. 1744—1756.
- Treszl A. Genetic basis for necrotizing enterocolitis — risk factors and their relations to genetic polymorphisms / A. Treszl, T. Tulassay, B. Vasarhelyi // Front. Biosci. — 2006. — Vol. 11. — P. 570—580.
- Association of interferon γ T^{+874A} and interleukin 12 p40 promoter CTCTAA/GC polymorphism with the need for respiratory support and perinatal complications in low birthweight neonates / G. Bokodi, L. Derzbach, I. Bannayaz [et al.] // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. — 2007. — Vol. 92. — P. 25—29.
- Визначення генетичної детермінанти у розвитку перинатальної асфіксії новонароджених / Н. Г. Горovenko, Т. К. Знаменська, В. І. Похилько [та ін.] // Перинатол. і педиатрія. — 2009. — № 4 (40). — С. 37—40.
- Kazzi S. N. Deletion allele of angiotensin-converting enzyme is associated with increased risk and severity of bronchopulmonary dysplasia / S. N. Kazzi, M. W. Quasney // J. Pediatr. — 2005. — Vol. 147. — P. 818—822.
- Yimenicioglu S. ACE Gene polymorphism in premature neonates with respiratory distress syndrome / S. Yimenicioglu, S. Oztuzcu, E. Sivasli // Genetic Testing and Molecular Biomarkers. — 2011. — P. 737—740.
- Harding D. Impact of common genetic variation on neonatal disease and outcome / D. Harding // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. — 2007 — Vol. 92. — P. 408—413.
- Фетисова И. Н. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека / И. Н. Фетисова, А. С. Добролюбов, М. А. Липин // Вестн. новых мед. технологий. — 2007. — Т. 10, № 1. — С. 23—25.
- Sucheston L. Comparison of information-theoretic to statistical methods for gene-gene interactions in the presence of genetic heterogeneity / L. Sucheston, P. Chanda, A. Zhang // BMC Genomics. — 2010. — Vol. 11. — P. 487.
- Arehart E. Multifactor dimensionality reduction analysis identifies specific nucleotide patterns promoting genetic polymorphisms / E. Arehart, S. Gleim, B. White // BioData Mining. — 2009. — Vol. 2, № 2 — P. 1—9.
- Hua He. Power of multifactor dimensionality reduction and penalized logistic regression for detecting gene-gene interaction in a case-control study / H. Hua, S.O. William, M.J. Brott. // BMC Medical Genetics. — 2009. — Vol. 10. — P. 127—136.
- Using SPSS and PASW [Electronic resource]. — Access mode : <http://en.wikibooks.org/wiki>. — Title from a screen.
- Haataja R. The role of surfactant protein A and B genes in heritable susceptibility to neonatal respiratory distress syndrome [Electronic resource] / R. Haataja // Oulu: Oulu Univ. Press. — 2001. — 69 p. — Access mode : <http://herkules.oulu.fi>. — Title from a screen.
- Горovenko Н. Г. Роль генетичних факторів у розвитку респіраторного дистрес-синдрому новонароджених / Н. Г. Горovenko, З. І. Россоха, С. В. Подольська // Мед. перспективи. — 2006. — Т. XI, № 3. — С. 163—170.
- 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.] // Здоровье женщины. — 2010. — № 5 (51). — С. 180—184.
- Angiotensin-converting enzyme DD genotype is associated with worse perinatal cardiorespiratory adaptation in preterm infants / D. Harding, S. Dharmait, N. Marlow [et al.] // J. Pediatr. — 2003 — Vol. 143, № 6. — P. 746 749.
- Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей / Н. Н. Володин, М. В. Дегтярёва, А. С. Симбирцев [и др.] // International Journal on Immunorehabilitation. — 2000. — Vol. 2, № 1. — P. 175—185.
- Bokodi G. The association of carrier state of the tumor necrosis factor- α (TNF α)-308A allele with the duration of oxygen supplementation in preterm neonates / G. Bokodi, A. Treszl // European Cytokine Network. — 2005. — Vol. 16, № 1. — P. 78—80.
- Горovenko Н. Г. Стан фолатного статусу та антиоксидантного захисту у новонароджених з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС / Н. Г. Горovenko, Н. В. Ольхович, З. І. Россоха // Проблеми спадкової та мультифазної патології: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. уч. — К.: НМАПО імені П.Л. Шупика, 2012. — С. 32.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОТРЕБНОСТИ В МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Н.Г. Горovenko, Е.Е. Шунько, О.Т. Лакша, З.И. Россоха, С.П. Кирьяченко, В.И. Похилько, О.М. Ковальова

ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН», г. Киев, Украина

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины г. Киев, Украина

ВГУЗ «Украинская медицинская стоматологическая академия» г. Полтава, Украина

Резюме. В статье представлены результаты комплексной оценки роли полиморфных вариантов генов ACE, AT2R1, TNF- α , MTHFR в потребности в медицинских вмешательствах у новорожденных. При проведении статистического анализа получена предиктивная модель с высокой предсказательной ценностью. Дальнейшие исследования будут способствовать использованию результатов генетического тестирования для оценки риска развития критических состояний у новорожденных и потребности в медицинских вмешательствах.

Ключевые слова: ген, полиморфизм, новорожденные.

GENETIC ASPECTS OF NEED FOR MEDICAL INTERVENTION IN NEONATES

N. G. Gorovenko, E. E. Shunko, O. T. Laksha, Z. I. Rossokha, S. P. Kiryachenko, V. I. Pokhilko, O. M. Kovalova

SU «Institute of Genetic and Regenerative Medicine NAMS of Ukraine», Kiev

P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health Ukraine, Kiev

HSEI «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava

Summary. The paper presented the results of a comprehensive assessment of the role of polymorphisms gene ACE AT2R1, TNF- α , MTHFR in the need for medical interventions in neonates. For statistical analysis obtained predictive models with high predictive value. Further studies will facilitate the use of the results of genetic testing to assess of critical state in the newborn and the need for medical intervention.

Key words: gene, polymorphism, newborn