З. Р. КОЧЕРГА¹, Т. І. САВРУН²

ГЕНЕТИЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ ПРОГНОЗУВАННЯ СИНДРОМУ ЗАТРИМКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

¹Кафедра педіатрії (зав. – проф. А. Б. Волосянко)

Івано-Франківського національного медичного університету <zoryanakocherha@gmail.com>;

²Кафедра педіатрії 1 (зав. – проф. О. С. Яблонь) Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова <savrun.t@gmail.com>

Вплив генетично-детермінованих чинників та факторів мутагенного пресингу призводить до генетичної нестабільності з підвищенням або зниженням чутливості геному до подальшої дії мутагенів, що відіграє значну роль у формуванні синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) у новонароджених. Основними маркерами генетичної нестабільності є зміни морфофункціональних характеристик (цитогенетичних, цитологічних, цитоденситометричних) клітин, поліморфізм генів детоксикації ксенобіотиків GSTM1 та GSTT1, зміни активності ферментів глутатіонової системи й окислювальних модифікацій білків. З метою визначення провідних факторів пошкодження генетичного статусу новонароджених із синдромом ЗВУР проведено дискримінантний та кореляційний аналіз, за яким встановлено взаємозв'язки між генами детоксикації ксенобіотиків GSTM1 і GSTT1, показниками морфофункціонального стану геному, активністю ферментів глутатіонової системи й окислювальними модифікаціями білків і розвитком синдрому ЗВУР. Модель статистичного аналізу характеристик дозволяє отримати об'єктивну оцінку стану спадкового апарату новонароджених із ЗВУР порівняно із здоровими новонародженими.

Ключові слова: затримка внутрішньоутробного розвитку; морфофункціональні показники; гени детоксикації ксенобіотиків; ферменти глутатіонової системи; окислювальні модифікації білків; кореляційний та дискримінантний аналіз.

У структурі причин перинатальної захворюваності та смертності велику питому вагу становить синдром затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), що спричинює значні соціальні й економічні затрати на комплексне лікування дітей із ЗВУР. Згідно з даними ВООЗ, кількість новонароджених із ЗВУР коливається від 30,1 % в Центральній Азії до 6,5 % у розвинутих країнах Європи. У США ЗВУР виявляють у 10–15 % новонароджених, при цьому виражена інтранатальна гіпоксія спостерігається у 30 % дітей [20]. Різноманітність причин і суперечливість даних літератури про фактори ризику та патогенетичних механізмів формування синдрому ЗВУР зумовлюють актуальність визначення найбільш важливих предикторів розвитку даної патології [9]. Останнє десятиріччя характеризувалося бурхливим розвитком молекулярної медицини, основні зусилля якої спрямовані на пошук генетичної компоненти у розвитку мультифакторних захворювань та патологічних станів [3, 11]. Визначення впливу генетичної детермінанти у новонароджених може бути основою для розробки індивідуалізованого підходу до проведення профілактичних заходів і сприяти зниженню частоти розвитку ускладнень. Проведені дослідження показали, що мутагенний пресинг залежно від його інтенсивності і тривалості може модифікувати реакцію геному на дію генотоксичних факторів та призводити до генетичної нестабільності з підвищенням або зниженням чутливості геному до подальшої дії мутагенів [8, 15].

Провідними цитогенетичними лабораторіями світу встановлено певні закономірності спонтанного хромосомного мутагенезу в соматичних клітинах людини. Частота спонтанних хромосомних аберацій (ХА) та асоціацій акроцентричних хромосом (ААХ) є важливою кількісною характеристикою соматичного мутагенезу [17]. Мінливість частоти ААХ зумовлює порушення імунологічного статусу організму і корелює з частотою ХА.

Ефективним методом моніторингу генотоксичного впливу в інтерфазному ядрі є мікроядерний тест. Проспективні дослідження показали, що середня або висока частота мікроядер (МЯ) була асоційована з підвищеним ризиком виникнення онкологічних та інших мультифакторних захворювань [14].

Епігенетичні модифікації ступеня компактизації хроматину, стан ядерцевого апарату соматичних клітин відображають функціональний і структурний аспекти гомеостазу. Для оцінки функції генетичного статусу використовують дослідження стану конденсації хроматину соматичних клітин, морфологічним проявом якої є стан оптичної щільності ядер і діапазон її мінливості [10]. Численними дослідженнями доведено, що токсичні впливи під час внутрішньоутробного та неонатального періоду зумовлюють порушення адаптивних механізмів, патологічні зміни у постнатальному морфогенезі, впливають на частоту мутацій і стан здоров'я у подальшому житті [12, 19].

Визначено вплив алельного поліморфізму генів детоксикації ксенобіотиків глутатіон-S-трансфераз *GSTT1* та *GSTM1* на розвиток різноманітних захворювань у новонароджених [16]. Генетично детерміновані функції ферментів детоксикації впливають на чутливість організму до дії негативних факторів навколишнього середовища і, як наслідок, можуть підвищувати ризик виникнення багатьох патологічних станів [4, 13].

Мета дослідження – визначення провідних факторів пошкодження генетичного статусу новонароджених із синдромом ЗВУР та виявлення взаємозв'язків між генами детоксикації ксенобіотиків *GSTM1* і *GSTT1*, показниками морфофункціонального стану геному, активністю ферментів глутатіонової системи та окислювальними модифікаціями білків і розвитком синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку.

Матеріали і методи. Обстежено 326 новонароджених, з них 174 здорових та 152 новонароджених з ознаками ЗВУР. Діагностику синдрому ЗВУР проводили на основі даних клінічного обстеження з використанням шкали Баллард за рекомендаціями МОЗ України [6].

Критеріями включення були: оцінка за шкалою Апгар 7–10 балів, відсутність ознак внутрішньоутробної інфекції та інших захворювань, специфічних для перинатального періоду.

Критеріями виключення були: вроджені вади розвитку і хромосомна патологія, багатоплідна вагітність, вагітність та народження внаслідок використання допоміжних репродуктивних технологій.

Використовували такі методи дослідження: загальноклінічні, цитогенетичний, імуноцитогенетичний, цитологічні, молекулярно-генетичні та біохімічні. Цитогенетичне дослідження з метою визначення частоти ХА, ААХ і МЯ проводили з використанням стандартного методу культури клітин лімфоцитів пуповинної крові новонароджених з наступним метафазним аналізом [18].

Цитологічне дослідження функціонального стану геному (ФСГ) включало визначення кількісних показників нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові: індексу хроматизації (ІХ), статевого хроматину (СХ), нуклеолярного індексу (НІ), індексу патологічних ядер (ПЯ). Цитоденситометричний метод дослідження інтерфазних ядер в епітеліоцитах слизової оболонки порожнини рота включав дослідження периметра і площі клітини (РС і SC), периметр і площі ядра (PN і SN), співвідношення площі ядра до площі клітини (SN/SC), оптичну щільність клітини і ядра (CF C, CF N) та їх співвідношення (ID).

Алельний поліморфізм *GSTT1* та *GSTM1* генів *GSTs* визначали з використанням модифікованого протоколу мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції за M. Arand, R. Muhlbaue. Гомозиготному стану делеційного алеля в особи («нульовому генотипу») відповідала відсутність відповідних ампліфікатів, що свідчило про наявність генотипів *GSTT1*«–» та *GSTM1*«–».

Біохімічні дослідження включали вивчення активності ферментів глутатіонової системи: глутатіонпероксидази (*GPO*), глутатіонредуктази (*GRD*), глутатіон-S-трансферази (*GST*) та окисні модифікації білків нейтрального (ОМБ_{356} , ОМБ_{370}) і основного характеру (ОМБ_{430} , ОМБ_{530}).

Для проведення статистичної обробки отриманих результатів досліджень використовували кореляційний та дискримінантний аналіз. Для оцінки достовірності різниці між показниками вираховували величину рівня імовірності (P). Різницю вважали статистично достовірною при $P < 0,05$. Розрахункові формули робочого листа Excel були запрограмовані згідно з рекомендаціями П. Н. Бабича та співавт. [1].

Для з'ясування зв'язку між кожними двома характеристиками використовували коефіцієнт кореляції Пірсона, який був індикатором зв'язку між інтервальними характеристиками. Значимість коефіцієнта кореляції визначали за критерієм, що ґрунтується на побудові надійних інтервалів для коефіцієнта кореляції [2]. Зв'язки між номінальними характеристиками встановлювали за аналізом таблиць спряженості ознак. Аналіз таблиць поєднання здійснювали за критеріями χ^2 , Фішера та ін. Для визначення зв'язку між номінальними та інтервальними характеристиками проведено порівняння розподілів інтервальної характеристики в групах, що визначаються значеннями номінальної характеристики. З метою підтвердження відмінності, що свідчить про наявність досліджуваного зв'язку, ми застосовували критерій Манна – Уїтні.

Для можливості прогнозування ЗВУР з допомогою розглянутого комплексу характеристик застосовано лінійний дискримінантний аналіз. Методом покрокового дискримінантного аналізу були підібрані характеристики, які найкраще розпізнавали групи патологій. Попередньо проводили оцифровку номінальних характеристик (*GSTT1*, *GSTM1*, ХА, МЯ) [5]. Перевірку якості побудованих процедур дискримінації здійснювали методом плінного екзаменування [2]. Статистичні розрахунки виконано з допомогою програми статистичного аналізу STATISTICA 6.0 та спеціалізованого статистичного програмного середовища R [7].

Результати та їх обговорення. До інтервальних характеристик належать цитогенетичні (IX, CX, HI, ПЯ), морфоденситометричні (PC, SC, PN, SN, SN/SC, CF C, CF N, ID) показники, що відображають функціональний і структурний стан регуляції спадкової інформації.

Сильні кореляції між *GRD*, необхідної для відновлення окисленого глутатіону, та *GST*, яка інгібує *GRD* і бере участь у ПОБ, свідчить про єдність механізмів саморегуляції на клітинному рівні для збереження сталості внутрішнього середовища. Закономірними можна вважати сильні зв'язки (I рівень значущості) між периметром і площею клітини та ядра, ядерно/цитоплазматичним індексом і цитологічними показниками, оскільки вони відображають структурно-функціональні перетворення хроматину як динамічної системи. Сильна кореляція між *GRD* необхідна для відновлення окисленого глутатіону, *GST*, яка інгібує *GRD* і бере участь у ПОБ, свідчить про єдність механізмів саморегуляції на клітинному рівні для збереження сталості внутрішнього середовища. II рівень значущості відмічено між показниками *GPO*, що підтримує рівень відновленого глутатіону і запобігає накопиченню перекисів, *GST* та ОМБ_{430} ; між *GST* і альдегідо- та кетоніюпохідними нейтрального й основного характеру; між SC та морфоденситометричними показниками. Зв'язки між *GPO* й ID, між *GRD* та HI свідчать про залежність активності детоксикаційних ферментних систем від функціонального стану хроматину інтерфазних ядер соматичних клітин. Зв'язки III рівня значущості реєстрували між *GST* та ОМБ_{430} , *GPO* і SN, між PN та ID, ПЯ.

Для узагальненої оцінки взаємозалежності між різними показниками визначено зв'язки між номінальними та інтервальними характеристиками.

Встановлено кореляції II рівня значущості між характеристикою «Здоровий новонароджений» і показниками оптичної щільності хроматину та III рівня

значущості – між характеристикою «Здоровий новонароджений» і площею клітини та ступенем компактизації хроматину. Отже, критерій «Здоровий новонароджений» визначають: CFC та SC і IX. Для ЗВУР відмічено зв’язок із CX ($P < 0,05$). Закономірними були достовірні зв’язки *GSTT1* з *GRD*, з альдегідо- і кетоніохідними нейтрального й основного характеру ($P = 0,01–0,05$), а також між *GSTM1* та *GST* ($P < 0,01$). Менш достовірні зв’язки *GSTT1* з PC ($P = 0,1$) і *GSTM1* з *GRD* ($P = 0,1$). І у дітей зі ЗВУР і у здорових новонароджених відмічено достовірні зв’язки між ХА та всіма ОМБ і між ХА, PC та НІ. Кореляції середньої сили виявлено між МЯ та ОМБ₅₃₀, PN, SN ($P = 0,05–0,1$).

Таким чином, нестабільність геному може бути пов’язана з накопиченням окисних модифікацій білків та морфометричними змінами клітин хроматину ядра. Відмічено залежність формування порушення хромосомного апарата визначення МЯ від стану ПОБ і морфометричних характеристик хроматину. Для визначення належності досліджуваних дітей до групи «Здоровий новонароджений» чи до групи «ЗВУР» проведено покроковий варіант дискримінантного аналізу, який дозволяє з набору характеристик відібрати такі, за якими найкраще розрізняти дані групи. Нами встановлено дві групи спостережень щодо характеристики «Здоровий новонароджений», дві групи спостережень щодо характеристики «ЗВУР» та чотири групи спостережень відносно комбінації цих характеристик, що задаються різними значеннями характеристик. Характеристикам «Здоровий новонароджений» та «ЗВУР» надавали два значення (так/ні). За результатами перевірки лінійної дискримінантної процедури з належності спостережень до своїх груп відсотки правильних коливалися в межах 61,29–62,9 у здорових новонароджених (табл. 1).

Таблиця 1. Результати дискримінантного аналізу за характеристикою «Здоровий новонароджений» ($n = 68$)

Показник	Варіант групування: здоровий новонароджений (дві групи) Лямбда Вілкса: 0,67547 наближено. $F(10,57) = 2,7386$ ($P < 0,008$) Включення: $v_3 = 0$					
	лямбда Вілкса	часткова лямбда	виключення (1,57) f	P	Толерантність	R^2
ХА	0,714676	0,945135	3,308825	0,074163	0,517358	0,482642
SC	0,711618	0,949196	3,050808	0,086084	0,694739	0,305261
GSTT1	0,705407	0,957554	2,526695	0,117466	0,637748	0,362252
IX	0,714285	0,945652	3,275876	0,075578	0,685321	0,314679
GST	0,722561	0,934821	3,974239	0,050995	0,793437	0,206563
МЯ	0,710111	0,951211	2,923634	0,09273	0,596668	0,403332
ПЯ	0,690912	0,977642	1,303526	0,258344	0,731357	0,268643
ОМБ ₅₃₀	0,71146	0,949408	3,037415	0,086758	0,758049	0,241951
ОМБ ₃₅₆	0,707881	0,954207	2,735476	0,10364	0,115828	0,884172
ОМБ ₄₃₀	0,695299	0,971474	1,67372	0,200979	0,118919	0,881081

Проведений дискримінантний аналіз показав, що найкраще визначають належність спостереження до групи «ЗВУР» такі характеристики: МЯ, CX, GPO, CF C, GSTT1 (табл. 2). В результаті перевірки лінійної дискримінантної процедури з належності спостережень до своєї групи відсотки правильних попадань коливалися в межах 66,67–71,67 %.

Для перевірки процедури класифікації, побудованої в дискримінантному аналізі, та її правильності застосовано метод плінного екзаменування. Оскільки за всіма показниками відсоток правильних прогнозів у групі «Доношеність» становив 63,28, то проведений аналіз за відібраними характеристиками (ХА, *GSTT1*, SC, IX, *GST*, МЯ, ПЯ, ОМБ₅₃₀, ОМБ₃₅₆, PC) показав, що відсоток правильних прогно-

зів у цій самій групі становив 64,84. Відсоток правильних прогнозів за всіма характеристиками у групі «ЗВУР» становив 72,65, а за відібраними характеристиками *GSTT1*, *GSTM1*, *МЯ*, *GPO*, *GRD*, *CX*, *ХА*, *CF C*, *ID* та *ОМБ₄₃₀* – 73,44.

Таблиця 2. Результати дискримінантного аналізу за характеристикою ЗВУР (n = 68)

Показник	Варіант групування: ЗВУР (дві групи) Лямбда Вілкса: 0,65168 наближено. <i>F</i> (8,59) = 3,9419 (<i>P</i> < 0,0009) Включення: <i>v</i> 3 = 0					
	лямбда Вілкса	часткова лямбда	виключення (1,57) <i>F</i>	<i>P</i>	толерантність	<i>R</i> ²
ХА	0,678231	0,960848	2,404083	0,126367	0,52227	0,47773
GSTT1	0,748244	0,870942	8,742726	0,004464	0,529038	0,470962
GSTM1	0,6852	0,951076	3,035016	0,086697	0,511392	0,488608
IX	0,20557	0,892484	1,686561	0,18443	0,552632	0,447368
НІ	0,185991	0,986433	0,192556	0,900884	0,753509	0,246491
МЯ	0,70108	0,929534	4,472654	0,038675	0,401517	0,598483
ПЯ	0,191943	0,955844	0,64674	0,589384	0,552652	0,447348
CX	0,743092	0,876980	8,27631	0,005583	0,848261	0,151739
PC	0,213808	0,858095	2,315215	0,089564	0,002315	0,997685
SC	0,210659	0,870924	2,074887	0,118003	0,003753	0,996247
PN	0,189123	0,970099	0,431515	0,731512	0,004612	0,995388
SN	0,184398	0,994956	0,07097	0,975153	0,003888	0,996112
SN/SC	0,213495	0,859355	2,291296	0,092052	0,024573	0,975427
CF C	0,730391	0,892231	7,126336	0,009797	0,790206	0,209794
CF N	0,189363	0,968869	0,449838	0,718735	0,038516	0,961484
ID	0,668979	0,974137	1,566397	0,215671	0,93369	0,06631
GPO	0,697273	0,934609	4,128013	0,04669	0,837481	0,162519
GRD	0,197708	0,927974	1,086634	0,365226	0,23792	0,76208
GST	0,197414	0,929353	1,064252	0,374488	0,425462	0,574538
ОМБ ₃₅₆	0,195188	0,939955	0,894331	0,452032	0,002605	0,997395
ОМБ ₅₇₀	0,193395	0,948668	0,757542	0,524259	0,00218	0,99782
ОМБ ₄₃₀	0,209463	0,875894	1,983667	0,13105	0,041424	0,958576
ОМБ ₅₃₀	0,208634	0,879376	1,920386	0,140944	0,456649	0,543351

Отже, відсоток правильних класифікацій за методом плінного екзаменування підтвердив отримані раніше результати про належність спостережень до своєї групи.

Таким чином, отримані дані дозволили виділити дві групи: «Здорові новонароджені» та «ЗВУР», кожна з яких має свої визначальні характеристики: ХА, МЯ, IX, ПЯ, PC, SC, *GSTT1*, *GST*, ОМБ₅₃₀, ОМБ₃₅₆ та ХА, МЯ, CX, CF C, ID, *GSTT1*, *GSTM1*, *GPO*, *GRD* і ОМБ₄₃₀ відповідно, що дозволяє прогнозувати синдром ЗВУР за комплексом спеціальних характеристик.

Висновки. Виявлені кореляції між інтервальними та номінальними характеристиками підтвердили існування цілісної морфофункціональної системи підтримання гомеостазу. Зв'язки між ферментами системи глутатіону і морфометричними показниками новонароджених із синдромом ЗВУР свідчать про залежність активності детоксикаційних ферментних систем від функціонального стану хроматину інтерфазних ядер соматичних клітин. Статистично-комп'ютерний аналіз цитогенетичних, морфоцитоденситометричних, біохімічних та молекулярно-генетичних характеристик дозволяє отримати об'єктивну оцінку стану спадкового апарата новонароджених із ЗВУР порівняно із здоровими новонародженими і розробити діагностичний алгоритм факторів, що визначають синдром ЗВУР.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. *Бабич П. Н., Губенко А. В., Лапач С. Н.* Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление, интерпретация // Укр. мед. часопис. – 2003. – Т. 32, № 4. – С. 138–144.
2. *Бойко И. И., Стаховский Е. А.* Математическая обработка данных медицинских исследований. – ИД «Вита-Пресс», 2008. – 232 с.
3. *Горovenko Н. Г., Шунько Є. Є., Лаक्षा О. Т.* та ін. Генетичні аспекти потреби у медичних втручаннях у новонароджених // Соврем. педиатрия. – 2013. – № 2. – С. 41–45.
4. *Знаменська Т. К., Ковалева О. М., Похилько В. І.* та ін. Асоціації між поліморфізмом GSTT1, GSTM1, GSTP1 генів у індивідумів та схильністю їх до окремих захворювань // Перинатология и педиатрия. – 2012. – Вип. 51, № 3. – С. 66–70.
5. *Кобзарь А. И.* Прикладная математическая статистика. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2006. – 816 с.
6. *Наказ МОЗ України № 584 від 29.08.2006 р.* «Про затвердження Протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні».
7. *Підвисоцька Н. І.* Математичне обґрунтування впливу чинників ризику на виникнення уроджених вад серця у дітей // Клін. анатомія та оперативна хірургія. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 21–25.
8. *Dani C., Poggi C.* The role of genetic polymorphisms in antioxidant enzymes and potential antioxidant therapies in neonatal lung disease // Antioxid. Redox. Signal. – 2014. – N 24. – P. 721–728.
9. *Danileviciute A., Grazuleviciene R., Paulauskas A.* et al. Low level maternal smoking and infant birth weight reduction: genetic contributions of GSTT1 and GSTM1 polymorphisms // BMC Pregnancy Child birth. – 2012. – Vol. 26, N 12. – P. 161–166.
10. *Gesser S. M.* Visualizing chromatin dynamics in interphase nuclei // Science. – 2002. – Vol. 296. – P. 1412–1416.
11. *Harding D.* Impact of common genetic variation on neonatal disease and outcome // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed. – 2007. – Vol. 92. – P. 408–413.
12. *Holland N., Fucic A., Merlo D.* et al. Micronuclei in neonates and children: effects of environmental, genetic, demographic and disease variables // Mutagenesis. – 2011. – Vol. 26, N 1. – P. 51–56.
13. *Lee B. E., Hong Y. C., Hayes J. D.* et al. Interaction between GSTM1/GSTT1 polymorphism and blood mercury on birth weight // Environ Health Perspect. – 2010. – Vol. 118. – P. 437–443.
14. *Merlo D. F., Agramunt S., Anna L.* et al. Micronuclei in Cord Blood Lymphocytes and Associations with Biomarkers of Exposure to Carcinogens and Hormonally Active Factors, Gene Polymorphisms, and Gene Expression: The NewGeneris Cohort // Environ Health Perspect. – 2014. – Vol. 122, N 2. – P. 193–200.
15. *Mielzynska-Svach D., Blaszczyk E., Butkiewicz D.* et al. Influence of genetic polymorphisms on biomarkers of exposure and effects in children living in Upper Silesia // Mutagenesis. – 2013. – Vol. 28, N 5. – P. 591–599.
16. *Mustafa M., Pathak R., Tanzeel A.* et al. Association of glutathione S-transferase M1 and T1 gene polymorphisms and oxidative stress markers in preterm labor // Clin. Biochemistry. – 2010. – Vol. 43, N 13–14. – P. 1124–1128.
17. *Scarpato R., Landini E., Migliore L.* Acrocentric chromosome frequency in spontaneous human lymphocyte micronuclei, evaluated by dual-color hybridization, is neither sex-nor age-related // Mut. Res. – 2006. – Vol. 372, N 2. – P. 195–204.
1. *Babich P. N., Gubenko A. V., Lapach S. N.* Pri-menenie sovremennykh statisticheskikh meto-dov v praktike klinicheskikh issledovaniy. So-obshchenie tret'e. Otnoshenie shansov: pon-yatie, vychislenie, interpretaciya // Ukr. med. chasopis. – 2003. – T. 32, № 4. – P. 138–144.
2. *Bojko I. I., Staxovskij E. A.* Matematyche-skaya obrabotka dannykh medycynskiyh issle-dovanyj. – ID «Vita-Press», 2008. – 232 p.
3. *Gorovenko N. G., SHun'ko Є. Є., Laksha O. T.* ta in. Genetichni aspekti potrebi u medichnih vtruchanniah u novonarodzhenih // Sovrem. pediatriya. – 2013. – № 2. – P. 41–45.
4. *Znamens'ka T. K., Kovaleva O. M., Pohil-l'ko V. I.* ta in. Asociacii mizh polimorfizmom GSTT1, GSTM1, GSTP1 geniv u indivi-duumiv ta skhil'nisty u ih do okremih zahvoryu-uvan' // Perinatologiya i pediatriya. – 2012. – Vip. 51, № 3. – P. 66–70.
5. *Kobzar' A. I.* Prikladnaya matematicheskaya statistika. – M.: FIZMATLIT, 2006. – 816 p.
6. *Nakaz MOZ Ukraini № 584 vid 29.08.2006 r.* «Pro zatverdzhennya Protokolu medichnogo doglyadu za novonarodzhenoyu ditinoyu z maloyu masoyu tila pri narodzhenni».
7. *Pidvisoc'ka N. I.* Matematichne obgruntuva-nnya vplivu chinnikov riziku na viniknennya urodzhenih vad sercya u ditej // Klin. anatomiya ta operativna hirurgiya. – 2015. – T. 14, № 2. – P. 21–25.

18. Schmid M., Haaf D., Schindler D., Meurer M. Centrometric association of a microchromosome, a new category of non-random arrangement of metaphase chromosomes // Hum. Genet. – 2009. – Vol. 81, N 2. – P. 127–136.
19. Shiral S., Suzuki Y., Yoshinaga J. Maternal exposure to low-level heavy metals during pregnancy and birth size // J. Environ. Sci. Health. A Tox Hazard Subst Environ Eng. – 2010. – Vol. 45, N 11. – P. 1468–1474.
20. Zepeda-Monreal J., Rodrigues-Bolderrama I., Ochoa-Correa E. Risk factors associated with intrauterine growth restriction in newborns attended in a university hospital // Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc. – 2012. – Vol. 50, N 3. – P. 347–350.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ У НОВОРОЖДЁННЫХ

З. Р. Кочерга, Т. И. Саврун (Ивано-Франковск, Винница)

Влияние генетически детерминированных факторов и мутагенного прессинга приводит к генетической нестабильности с повышением или снижением чувствительности генома к дальнейшему действию мутагенов, что играет значительную роль в формировании синдрома задержки внутриутробного развития (ЗВУР) у новорождённых. Основными маркерами генетической нестабильности являются изменения морфофункциональных характеристик (цитогенетических, цитологических, цитоденситометрических) клеток, полиморфизм генов детоксикации ксенобиотиков *GSTM1* и *GSTT1*, изменения активности ферментов глутатионовой системы и окислительных модификаций белков. С целью определения основных факторов повреждения генетического статуса новорождённых с синдромом ЗВУР проведён дискриминантный и корреляционный анализ, при котором установлена взаимосвязь между генами детоксикации ксенобиотиков *GSTM1* и *GSTT1*, показателями морфофункционального состояния генома, активностью ферментов глутатионовой системы и окислительными модификациями белков и развитием синдрома ЗВУР. Модель статистического анализа характеристик позволяет получить объективную оценку состояния наследственного аппарата новорождённых со ЗВУР в сравнении со здоровыми новорождёнными.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития; морфофункциональные показатели; гены детоксикации ксенобиотиков; ферменты глутатионовой системы; окислительные модификации белков; корреляционный и дискриминантный анализ.

PREDICTIVE GENETIC SIGNS OF INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION SYNDROM IN NEWBORNS

Z. R. Kocherga¹, T. I. Savrun² (Ivano-Frankivsk, Vinnytsia; Ukraine)

¹Department of Pediatric, Department Head A. B. Volosianko,
Ivano-Frankivsk National Medical University; ²Department of Pediatric N 1,
Department Head O. S. Yablon, Vinnytsia National Pirogov Memorial University

The influence of genetically determined factors of mutation genetic pressing leads to genetic instability increasing or reducing genom's sensitiveness to further mutant action, which is of major importance in developing the syndrome of intrauterine growth retardation (IUGR) in newborns. The main markers of genetic instability are the changes in morphological cell characteristics (cytogenetic, cytological, cytodensimetric), polymorphism of genes of xenobiotics detoxication *GSTM1* and *GSTT1*, changes in enzyme activity of glutathione acid and oxidation protein modification. In order to define the leading factors of destruction of genetic status of newborns with IUGR syndrome a discriminant and correlation analysis was conducted, which determined the links between the genes of xenobiotics detoxication *GSTM1* and *GSTT1*, by the indices of morphological functional genome state, enzymes activity of glutathione system and oxidation protein modifications and development of IUGR syndrome. The model of the statistic analysis of cytogenic, molecular genetic and biochemical characteristics enables to obtain an objective characteristic of the state of inheritance apparatus of newborns with IGR in comparison with healthy newborns.

Key words: intrauterine growth retardation; morphological functional parameters; genes of xenobiotics detoxication; glutathione enzymes; oxidation protein modifications; discriminant and correlation analysis.