

УДК: 616-053.36-08:615

**О.М. Ковальова, В.І. Похилько,  
З.І. Россоха\*, Н.Г. Горovenko\*\*,  
Ю.О. Гончарова**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м.Полтава, Україна),  
Державний заклад «Референс-центр  
з молекулярної діагностики МОЗ України»\*  
(м. Київ, Україна),  
Національна медична академія післядипломної  
освіти імені П.Л. Шупика\*\*  
(м. Київ, Україна)

**ДОСЛІДЖЕННЯ АСОЦІАЦІЇ  
ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ СІМЕЙСТВА  
ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗ: GSTM1, GSTT1  
ТА GSTP1 З РОЗВИТКОМ  
БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ  
ТА ПОТРЕБОЮ В РЕСПІРАТОРНІЙ  
ПІДТРИМЦІ**

**Ключові слова:** бронхо-легенева дисплазія, передчасно народжені діти, гени глутатіон-S-трансферази, штучна вентиляція легень.

**Резюме.** Бронхо-легенева дисплазія (БЛД) – одне з найбільш розповсюджених ускладнень передчасних пологів. Відомо, що GST гени впливають на нормальний розвиток легень. Метою даного дослідження було вивчення асоціації між поліморфізмом генів сімейства глутатіон-S-трансфераз та розвитком БЛД, важкістю перебігу захворювання і потребою в респіраторній підтримці. У дослідження включено 21 дитину з БЛД та 70 передчасно народжених дітей, які не мали БЛД. Проаналізовано вплив генетичної детермінанти на показники, які характеризують респіраторну підтримку, та застосовувались у передчасно народжених дітей, а саме: частоту застосування ШВЛ, СРАР, кисневої терапії, тривалість ШВЛ, тривалість СРАР, максимальний інспіраторний тиск (PIР). Дослідженням не виявлено достовірного впливу поліморфізму генів GSTT1 GSTM1 GSTP1 на розвиток БЛД та її важкий перебіг. Встановлено достовірно довшу тривалість ШВЛ у дітей з делеційним поліморфізмом GSTT1 та AG, GG генотипами гену GSTP1, а також за наявності у дітей поєднань генотипів: GSTT1 «-»/ GSTM1 «-», GSTT1 «-»/GSTP1 (AG+GG). Необхідні подальші дослідження з оптимізації режимів ШВЛ з урахуванням генетичних особливостей хворих.

## Вступ

Бронхолегенева дисплазія (БЛД) – одне з найбільш розповсюджених ускладнень передчасних пологів [8], яке було включено до списку перинатальних захворювань, попередження якого віднесено до глобальних аспектів розвитку неонатальної медицини (Lex Doyle, 2014). БЛД – це складне, багатфакторне захворювання, яке виникає в результаті поєднання генетичних факторів і навколишнього середовища [4]. Відомо, що GST гени впливають на нормальний легеневий розвиток [1]. Активні форми кисню можуть пошкоджувати легені [6]. Під час перебування передчасно народжених дітей у ВІТН, особливо під час проведення ШВЛ, їх легені постійно піддаються навантаженню ендегенними продуктами, інгаляційними оксидантами і про-оксидантами, включаючи кисень та широкі варіації аерозолів [5]. У разі неадекватного антиоксидантного захисту оксидативний стрес, який виникає, може втручатися в нор-

мальний легеневий розвиток, що проявляється зменшенням легеневого об'єму та повітряного потоку, відповідно збільшуючи ризики виникнення несприятливих ефектів дії респіраторних токсинів [3]. Вивчення генетичних поліморфізмів може допомогти визначити групу високого ризику, незадовільні результати стандартного ведення хворих, що дозволить визначити нові терапевтичні підходи, особливо від застосування антиоксидантних стратегій [5, 9].

Тому для вивчення генетичної схильності передчасно народжених до розвитку БЛД та оцінки потреби в респіраторній підтримці нами були обрані гени-кандидати – гени сімейства глутатіон-S-трансфераз: GSTM1, GSTT1 та GSTP1. Ферменти-ізомери, що кодуються цими генами, є важливою ланкою антиоксидантного захисту на клітинному рівні. Експресія зазначених генів відбувається починаючи з ранніх етапів ембріонального розвитку, і зважаючи на їх встановлений

вплив на розвиток респіраторної дисфункції у дітей з тяжкою перинатальною патологією [7], доцільним є визначення їх поліморфізму в новонароджених з БЛД, особливо з урахуванням важкості перебігу захворювання.

**Метою даного дослідження** було вивчення асоціації між поліморфізмом генів сімейства глутатіон-S-трансфераз та розвитком БЛД, важкістю перебігу захворювання і потребою в респіраторній підтримці.

#### Об'єкт і методи дослідження

Дизайн зазначеного етапу дослідження – когортне дослідження за видом випадок-контроль. У дослідження включено 21 дитину з БЛД (основна група) та 70 передчасно народжених дітей, які не мали БЛД (контрольна група). Для мінімізації дії факторів, які могли вплинути на результати дослідження, було обрано такі критерії включення в контрольну групу: маса при народженні менше за 1500 г або гестаційний вік менше за 32 тижнів та відсутність БЛД у 36 тижнів постконцепційного віку. Дослідні групи за гестаційним віком, масою при народженні та співвідношенням кількості дівчаток і хлопчиків не відрізнялись від групи порівняння, тобто сформовані групи відповідали вимогам до проведення досліджень за типом випадок-контроль.

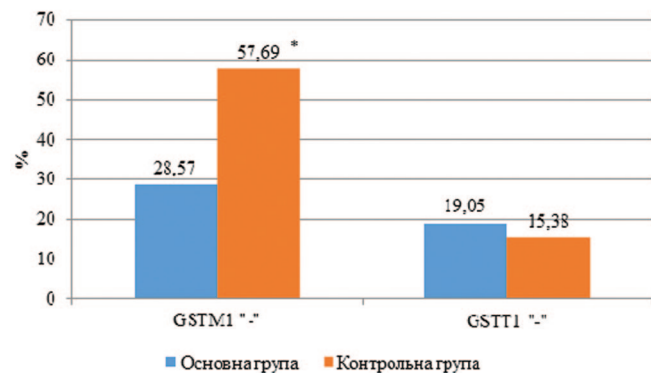
**Матеріалом для проведення дослідження** слугувала периферична венозна кров новонароджених, яку забирали у пробірки з ЕДТА в кількості 1,2 мл.

Після процедури виділення зразків ДНК із отриманого матеріалу, яку виконували за допомогою комерційного набору реагентів «ДНК-сорб-В», проводили молекулярно-генетичне дослідження з використанням методів полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ) для подальшого аналізу. Делеційний

поліморфізм генів GSTT1, GSTM1 досліджували з використанням мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції. А при дослідженні поліморфізму A313G гена GSTP1 проводили ПЛР та ПЛР-ПДРФ аналіз. Продукти ампліфікації ділянки гена GSTP1 підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеази рестрикції Alw261. Продукти гідролітичного розщеплення візуалізували в горизонтальному 2% агарозному гелі.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Проведене молекулярно-генетичне дослідження продемонструвало, що серед дітей з БЛД (n=21) делеційний поліморфізм гену GSTM1 виявляється у 28,57 % (n=6) дітей, а серед дітей без БЛД у 57,69 % (n=30) дітей, ВР 0,49 (95% ДІ 0,24-1,012),  $p=0,024$  (рис.1), але зважаючи на встановлений довірчий інтервал (ДІ) дану відмінність не можна вважати достовірною, а для аналізу впливу поліморфного варіанту цього гену необхідна подальша низка досліджень. Частота делеційного поліморфізму гена GSTT1 (рис.1) та



**Рис. 1.** Частота виявлення поліморфних GSTM1 та GSTT1 генів серед дітей обстежених груп

**Примітка.** \*  $p<0,05$

поліморфних варіантів гену GSTP1 достовірно не відрізнялася в обох групах (табл. 1).

**Таблиця 1**

**Розподіл частот генотипів гена GSTP1 у дітей обстежених груп**

Типи генотипів	Основна група (n=21)	Контрольна група (n=52)	ВР	95%ДІ	Р*
AA генотип	42,9 (9%)	42,3 (22%)	1,01	0,49-2,10	1,000
AG генотип	52,4 (11%)	48,1 (25%)	0,987	0,47-2,03	1,000
GG генотип	4,8 (1%)	9,6 (5%)	0,558	0,08-3,46	0,666

**Примітка:** \*р визначалось за тестом Fisher's exact

Важливим, на нашу думку був аналіз асоціацій між наявністю поліморфних досліджених генів та важкістю перебігу БЛД. Дослідження показало, що розподіл частот

делеційного поліморфізму гена GSTT1 у дітей в залежності від важкості перебігу БЛД достовірно не відрізнявся,  $p=0,409$  (табл. 2).

У розподілі частот делеційного полімор-

Таблиця 2

**Розподіл частот делеційного поліморфізму генів GSTT1, GSTM1 та A313G поліморфізму гена GSTP1 у залежності від важкості перебігу БЛД, абс. (%)**

Генотипи	Важкий ступінь (n=5)	Помірний ступінь (n=8)	Легкий ступінь (n=8)	Всього
GSTT1 «-»	1 (20,0)	1 (12,5)	2 (25)	4 (19,05)
GSTT1 «+»	4 (80,0)	7 (87,5)	6 (75)	17 (80,95)
GSTM1 «-»	2 (40,0)	2 (25,0)	2 (25,0)	6 (28,57)
GSTM1 «+»	3 (60,0)	6 (75,0)	6 (75,0)	15 (71,43)
AA генотип	2 (40)	4 (50)	3 (37,5)	9 (42,86)
AG генотип	2 (40)	4 (50)	5 (62,5)	11 (52,38)
GG генотип	1 (20)	-	-	1 (4,76)

фізму гена GSTM1 у дітей в залежності від важкості перебігу БЛД також не було виявлено достовірних відмінностей,  $p=0,409$ . Але спостерігалася тенденція до збільшення частоти делеційного поліморфізму цього гену серед дітей з важким перебігом, ніж з помірним або легким перебігом БЛД (40% проти 25%, ВР 1,5 95% ДІ 0,39–5,76),  $p=0,5105$ . Отже, у основній групі знижена частота делеційного поліморфізму гена GSTM1, але спостерігається тенденція до підвищення частоти цього поліморфного варіанту в дітей з важким перебігом захворювання. У нашому дослідженні також не виявлено асоціацій між наявністю у дітей поліморфних варіантів гену GSTP1 та важким перебігом БЛД (Табл. 2). Так, AG генотип виявлено в 40% дітей з важким перебігом, у 50% дітей з помірним ступенем БЛД та у 62,5% легкого ступеня ( $p=0,711$ ), а GG генотип виявлено у однієї дитини з важкою формою БЛД (табл.4,5). Відносний ризик мати важкий перебіг БЛД при GG генотипі становить – 2,93 (95% ДІ 0,96–8,908),  $p=0,1796$ , а при AG генотипі, відповідно, – 1,05 (95% ДІ 0,30-3,64),  $p=0,6269$ .

Зважаючи на присутні в літературних джерелах відомості про несприятливий вплив поєднань нефункціональних варіантів генів GSTT1, GSTM1 та 313AG, 313GG генотипів гена GSTP1, за яких знижується активність відповідних ферментів-ізомерів, нами було проаналізовано поєднання поліморфних варіантів генів сімейства глутатіон-S-трансфераз та БЛД в залежності від важкості перебігу. Що стосується вкладу поєднання нефункціональних варіантів досліджених генів на роз-

виток у передчасно народжених дітей БЛД, то з'ясувалось, що частота даного захворювання у групі дітей з поєднанням генотипів GSTT1 «+» та GSTM1«+» була майже однаковою у групі дітей з поєднанням генотипів GSTT1 «-» та GSTM1 «-»,  $p=0,301$  (табл. 3). Відносний ризик мати БЛД при наявності у дитини одночасно делеційного поліморфізму GSTT1 та GSTM1 генів становив 0,369 (95% ДІ 0,048-2,834),  $p=0,3005$ , а відносний ризик мати важкий перебіг захворювання – 2,0 (95% ДІ 0,181-22,05),  $p=0,5708$ . Частота БЛД у групі дітей з поєднанням поліморфних генів GSTT1 та GSTP1 та у групі дітей з поєднанням функціональних генів також достовірно не відрізнялась,  $p=0,629$ . Відносний ризик мати БЛД при наявності у дитини одночасно делеційного поліморфізму GSTT1 гену та AG або GG генотипу GSTP1 гену становив 1,02 (95% ДІ 0,329-3,175),  $p=0,9690$ , а відносний ризик мати важку ступінь захворювання – 1,333 (95% ДІ 0,180-9,855),  $p=0,7823$ .

Нашим дослідженням виявлено також відсутність достовірних асоціацій між наявністю у дитини делеційного поліморфізму GSTM1 гену та AG або GG генотипу гена GSTP1. Частота виявлення БЛД у дітей з генотипом GSTM1 «+» та AA GSTP1 була майже однаковою з частотою виявлення захворювання у групі дітей з генотипом GSTM1 «-» та (AG або GG) GSTP1, відповідно 40,0% (6 з 20) та 15,0% (3 з 15),  $p=0,094$ . Відносний ризик мати захворювання у разі наявності у дитини генотипів GSTM1 «-» та (AG або GG) GSTP1 становить 0,509 (95% ДІ 0,194-1,338),  $p=0,0940$ . Важкий перебіг БЛД у дітей з ге-

нотипом GSTM1 «+» та AA GSTP1 виявлено у 16,67% (1 з 20) випадках та у дітей з генотипом GSTM1 «-» та (AG або GG) GSTP1 – у 33,3% (1 з 15) випадках,  $p=0,829$ . Ризик мати

БЛД у разі наявності у дитини GSTM1 «-» та (AG або GG) GSTP1 генотипів становить 1,75 (95% ДІ 0,285-10,742),  $p=0,5708$ .

Отже, у нашому дослідженні не виявле-

Таблиця 3

**Частота бронхо-легеневої дисплазії та її форм у обстежених дітей, стратифікованих відповідно до поєднання генотипів GST генів**

Захворювання	Варіанти генотипів GSTT1 та GSTM1		Варіанти генотипів GSTT1 та GSTP1		Варіанти генотипів GSTM1 та GSTP1	
	GSTT1 «+»/ GSTM1 «+» (n=31)	GSTT1 «-»/ GSTM1 «-» (n=6)	GSTT «+»/ GSTP AA (n=30)	GSTT1 «-»/ GSTP1 (AG+GG) (n=11)	GSTM «+»/ GSTP1AA (n=20)	GSTM1 «-»/ GSTP1 (AG+GG) (n=15)
БЛД, %/ (n [так/ні])	20,83/ (12/19)	7,69/ (1/5)	26,67/ (8/22)	27,27 (3/8)	40,0/ (6/14)	15,0/ (3/12)
у т.ч. важкий ступінь, %/(n)	16,67/ (2)	0	25,0/ (2)	33,33/ (1)	16,67/ (1)	33,3/ (1)
Помірний ступінь, %/(n)	41,67/ (5)	0	50,0/ (4)	33,33/ (1)	50,0/ (3)	33,3/ (1)
Легкий ступінь, %/(n)	41,67/ (5)	100,0/ 1	25,0/ (2)	33,33/ (1)	33,3/ (2)	33,3/ (1)

но асоціацій між поліморфними варіантами досліджених генів сімейства глутатіон-S-трансфераз, а також їх поєднань з розвитком БЛД та важкістю її перебігу.

Значущими факторами ризику розвитку БЛД є застосування ШВЛ та киснева терапія при наданні медичної допомоги. Нашими попередніми роботами показано, що генетичні особливості дітей впливають на потребу в респіраторній підтримці [2]. Тому в цій роботі нами проаналізовано вплив генетичної детермінанти на такі показники, які характеризують респіраторну підтримку, що застосовувалась у передчасно народжених дітей, а саме: частоту застосування ШВЛ, СРАР, кисневої терапії, тривалість ШВЛ, тривалість СРАР, максимальний інспіраторний тиск (PIР), який потребували діти для забезпечення адекватного об'єму.

Штучна вентиляція легень усім дітям проводилась сучасними дихальними апаратами з тригерною ініціацією вдиху, з контролюванням дихального об'єму, хвилинного об'єму, часу вдиху під обов'язковим контролюванням кислотно-лужного стану крові. Першим питанням, яке підлягало дослідженню, було з'ясування зв'язків між наявністю у дитини поліморфного гену сімейства глутатіон-S-трансфераз та потребою дитини в застосуванні ШВЛ. Як представлено на табл. 4, нами не отримано достовірної різниці в частоті застосування ШВЛ у групі

дітей з нульовим генотипом GSTT1 та в групі дітей з генотипом GSTT1«+», ( $p>0,05$ ) і у групі дітей з нульовим генотипом GSTM1 та в групі дітей з генотипом GSTM1«+», ( $p>0,05$ ). Відносні ризики потреби дитини у проведенні ШВЛ при наявності у неї поліморфного генотипу GSTT1«-» становлять 0,774 (95% ДІ 0,272-2,197),  $p=0,744$ , а при наявності генотипу GSTM1«-» – 0,978 (95% ДІ 0,603–1,586),  $p=1,000$ . Штучна вентиляція легень застосовувалась з однаковою частотою як у дітей з функціональним AA генотипом гену GSTP1, так у дітей з його поліморфними варіантами AG та GG. У разі наявності у дитини генотипу GSTP1 AG відносні ризики застосування у неї ШВЛ становлять 1,234 (95% ДІ 0,79–1,92),  $p=0,2350$ , а у разі наявності генотипу GSTP1 GG – 1,10 (0,217–5,63),  $p=0,6373$  (табл. 4).

Також було проаналізовано вплив поєднань поліморфних варіантів досліджених генів на частоту застосування ШВЛ у передчасно народжених дітей (табл. 5)

Як свідчать дані, представлені на табл.5, відсутні достовірні асоціації між наявністю у дитини одночасно двох делеційних генів GSTM1 та GSTM1 та застосуванням ШВЛ (BP 0,608 [0,141–2,61]),  $p=0,407$ ; між наявністю у дитини делеційного поліморфізму GSTT1 гену та AG або GG генотипу GSTP1 гену (BP 1,12 [95% ДІ 0,66–2,306],  $p=0,564$ ) та між наявністю у дитини одночасно двох



Таблиця 4

**Дослідження впливу поєднань поліморфних варіантів досліджених генів на потребу у проведенні штучної вентиляції легень у передчасно народжених дітей**

Генотипи	Штучна вентиляція легень		BP (95%ДІ)	P
	Так (n=47)	Ні (n=26)		
GSTT1				
GSTT1«-» (n=12)	7 (58,33)	5 (41,67)	0,774 (0,272-2,197)	0,744
GSTT1«+» (n=61)	40 (65,67)	21 (34,43)		
GSTM1				
GSTM1«-» (n=36)	23 (63,89)	13 (36,11)	0,978 (0,603-1,586)	1,000
GSTM1«+» (n=37)	24 (64,86)	13 (35,14)		
GSTP1				
GSTP1 AA (n=31)	18 (58,06)	13 (41,94)		
GSTP1 AG(n=36)	25 (69,44)	11 (30,56)	1,234 (0,79-1,92)	0,2350
GSTP1 GG(n=6)	4 (66,67)	2 (33,33)	1,10 (0,217-5,63)	0,6373

Таблиця 5

**Дослідження впливу поєднань поліморфних варіантів досліджених генів на потребу у проведенні штучної вентиляції легень у передчасно народжених дітей**

Генотипи	Штучна вентиляція легень		BP (95%ДІ)	P
	Так (n=47)	Ні (n=26)		
Поєднання GSTT1 та GSTM1:				
GSTT1 «-» GSTM1 «-» (n=6)	3 (50)	3 (50)	0,608 (0,141-2,61)	0,407
GSTT1 «+»GSTM1 «+» (n=31)	20 (64,52)	11 (35,48)		
Поєднання GSTT1 та GSTP1:				
GSTT1 «-»GSTP1 AG або GSTP1 GG (n=11)	7 (63,64)	4 (36,36)	1,12 (0,389-3,22)	0,564
GSTT1 «+» GSTP1 AA (n=30)	18 (60)	12 (40)		
Поєднання GSTM1 та GSTP1:				
GSTM1 «-»GSTP1 AG або GSTP1 GG (n=20)	13 (65)	7 (35)	1,23 (0,66-2,306)	0,510

делеційних генів GSTM1 і AG або GG генотипу GSTP1 гену та застосуванням ШВЛ (BP 1,23 [0,66–2,306], p=0,510).

Наступним питанням нашого дослідження стало вивчення показників, які характеризують ШВЛ, у дітей стратифікованих відповідно до генотипів GSTT1 та GSTM1 генів. Медіанний показник середньої тривалості ШВЛ у дітей з генотипом GSTT1 «-» був достовірно вищим за аналогічний показник у дітей з генотипом GSTT1 «+», p=0,017 (табл.6). Середня тривалість ШВЛ у дітей з генотипом GSTM1 «-» достовірно не від-

різнялась від тривалості ШВЛ у дітей з генотипом GSTM1 «+» (відповідні Me/Q1-Q3: 7 [4-10] та 9 [7-19], p=0,0697).

Максимальний інспіраторний тиск це показник, який свідчить про розтягнення легень та їх комплайнс і характеризує «жорсткість» режимів вентиляції. За нашими даними, діти з обстежених груп не потребували застосування високих РІР для забезпечення адекватної вентиляції. Отриманий достовірно вищий медіанний показник РІР у дітей з генотипом GSTM1«+», ніж у дітей з генотипом GSTM1«-», знаходиться в межах

Таблиця 6

**Параметри респіраторної підтримки у дітей, стратифікованих відповідно до генотипів GSTT1 та GSTM1 генів**

Медичні втручання	Генотипи GSTT1		P	Генотипи GSTM1		P
	GSTT1 «+» (n=37)	GSTT1 «-» (n=11)		GSTM1 «+» (n=27)	GSTM1 «-» (n=21)	
Середня тривалість ВЛ у днях (Me/Q1-Q3)	7(4-10)	16(8-28)	0,017	7(4-10)	9(7-19)	0,069
Максимальний PIP у см вод.ст.	17 (14-20)	16,5 (14-21)	0,726	17 (16-22,5)	14 (12-19)	0,018
Середня тривалість СРАР у днях (Me/ Q1-Q3)	5,5 (2-7)	20 (12-32,5)	0,001	11 (6-23)	6 (2-16)	0,221

**Примітка:** \*P Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

дещо вищих за вікову норму, тому ми на нього не звертаємо уваги. Також нами виявлено достовірно тривалішу СРАР-терапію у дітей з GSTT1 «-», ніж у дітей з генотипом GSTT1 «+» (відповідні Me/Q1-Q3 становили 20 (12-32,5) діб та 5,5 (2-7) діб,  $p=0,001$ . Проте тривалість СРАР у дітей стратифікованих відповідно до генотипів гену GSTM1 була майже однаковою. Що стосується вивчення

тривалості ШВЛ у дітей, стратифікованих відповідно до генотипів GSTP1 гену, то дослідження показало в таблиці 7, що у дітей з генотипом GG тривалість ШВЛ виявилась достовірно довшою, ніж у дітей з генотипом AA та AG (відповідні Me/Q1-Q3 26,5 [[25-28] діб проти 7 [5-8] діб,  $p=0,000$  та 9 [3,5-17,5] діб,  $p=0,0236$ ).

Медіанний показник максимального PIP у

Таблиця 7

**Параметри респіраторної підтримки у дітей, стратифікованих відповідно до генотипів GSTP1 гену**

Медичні втручання	Генотипи GSTP1			
	AA1 (n=21)	AG2 (n=24)	GG3 (n=4)	P
Середня тривалість ШВЛ у днях (Me/Q1-Q3)	7 (5-8)	9 (3,5-17,5)	26,5 (25-28)	0,136 0,000 0,0236
Максимальний PIP у см вод.ст., (Me/Q1-Q3)	15,5 (14-18)	17 (15-21)	16 (13-16)	0,3518 0,3229 0,0991
Середня тривалість СРАР у днях (Me/ Q1-Q3)	2,5 (1,5-11,5)	11 (4-22)	7 (6,5-20,5)	0,1189 0,2998 0,5974

дітей з генотипами AA, AG та GG був майже однаковим і достовірно не відрізнявся. Середня тривалість СРАР терапії у дітей з генотипом AA GSTP1 була меншою, ніж у дітей з поліморфними його варіантами (відповідні Me/Q1-Q3 2,5 [1,5-11,5], та 11 [4-22],  $p=0,1189$ , та 7 [6,5-20,5],  $p=0,2998$ ). І хоча ми не отримали достовірних відмінностей, ми звертаємо увагу на клінічну значущість отриманих результатів і вважаємо за потрібне продовжувати такі дослідження на більшій когорті пацієнтів.

При аналізі середньої тривалості ШВЛ у дітей, стратифікованих відповідно до поєднання поліморфних варіантів генів (табл. 8)

з'ясувалось, що її медіанний показник у дітей з поєднанням варіантів GSTT1 «-» та GSTM1 «-» був достовірно вищим за аналогічний показник у дітей з функціональними варіантами зазначених генів (16 [8-28] діб проти 7 (4-10) діб,  $p=0,0021$ ); що медіанний показник у дітей з поєднанням варіанту GSTT1 «-» та GG генотипу гена GSTP1 був достовірно вищим за аналогічний показник у дітей з функціональними варіантами зазначених генів (17,5 [8-28] проти 7 [5-8,5],  $p=0,0149$ ). Подібні результати отримані і для дітей, стратифікованих відповідно до стану функціональності генів GSTM1 та GSTP1 (Me/Q1-Q3 у дітей з поліморфними варіан-

тами зазначених генів – 13 [7–28] та у дітей з функціональними варіантами зазначених генів – 7 [5–8],  $p=0,0325$ ). Аналіз максимального РІР у дітей обстежених груп виявив достовірно вищі його значення у дітей з поєднанням поліморфних генотипів генів GSTT1 та GSTP1, ніж у дітей з їх функціональними генотипами. Зокрема, медіанний показник РІР у дітей з генотипом GSTT1 «-»/GSTP1 (AG+GG) становив 20 (17–26) см вод.ст., а у дітей з генотипом GSTT1 «+»/GSTP1AA – 16 (14–17) см вод.ст.,  $p=0,0318$ . Середня тривалість СРАР, як представлено на таблиці 8, не залежала від наявності у дитини поєднання поліморфних варіантів генів, зокрема GSTT1 «-»/GSTM1 «-» або GSTT1 «-»/GSTP1 (AG+GG) або GSTM1 «-»/GSTP1 (AG+GG).

Отже, нами виявлено достовірну тривалішу ШВЛ у дітей з делеційним поліморфізмом гену GSTT1. Зважаючи на вище наведене цілком логічно, що вплив цього гену на розвиток БЛД може бути опосередкованим, через подовження респіраторної підтримки,

яка у свою чергу є незалежним фактором ризику розвитку БЛД.

### Висновки

Дослідженням не виявлено достовірного впливу поліморфізму генів GSTT1 GSTM1 GSTP1 на розвиток БЛД та її важкий перебіг. Встановлено достовірно довшу тривалість ШВЛ у дітей з делеційним поліморфізмом GSTT1 та AG, GG генотипами гену GSTP1, а також за наявності у дітей поєднань генотипів: GSTT1 «-»/GSTM1 «-», GSTT1 «-»/GSTP1 (AG+GG). Необхідні подальші дослідження щодо оптимізації режимів ШВЛ з урахуванням генетичних особливостей хворих.

### Перспективи подальшої діяльності

Вивчення популяційних особливостей поліморфних варіантів генів сімейства GSTs надасть можливість у подальшому спрогнозувати перебіг захворювань у новонароджених та запроваджувати індивідуалізований підхід до лікування пацієнтів.

Таблиця 8

**Параметри респіраторної підтримки у дітей, стратифікованих відповідно до різних варіантів генотипів GSTs генів**

Медичні втручання	Варіанти генотипів GSTT1 та GSTM1		P	Варіанти генотипів GSTT1 та GSTP1		P	Варіанти генотипів GSTM1 та GSTP1		P
	GSTT1 «+»/GSTM1 «+» (n=36)	GSTT1 «-»/GSTM1 «-» (n=11)		GSTT1 «+»/GSTP1 AA (n=10)	GSTT1 «-»/GSTP1 (AG+GG) (n=20)		GSTM1 «+»/GSTP1 AA (n=21)	GSTM1 «-»/GSTP1 (AG+GG) (n=33)	
Середня тривалість ШВЛ у днях (Me/Q1-Q3)	7 (4-10)	16 (8-28)	0,0021	7 (5-8,5)	17,5 (8-28)	0,0149	7 (5-8)	13 (7-28)	0,0325
Максимальний РІР у см вод.ст., (Me/Q1-Q3)	17 (16-20)	20 (17-26)	0,2305	16 (14-17)	20 (17-26)	0,0318	17 (16-17)	17 (12-23)	0,8381
Середня тривалість СРАР у днях (Me/Q1-Q3)	13 (6-27)	12 (7-17)	0,7499	2 (2-16)	7 (6-13)	0,4232	9 (2-23)	7 (1-13)	0,5769

### Література

1. Асоціації між поліморфізмом GSTT1, GSTM1, GSTP1 генів у індивідуумів та схильністю їх до окремих захворювань (огляд літератури) / Т.К. Знаменская, В.І. Похилько, О.М. Ковалева [та ін.] // Перинатологія та педіатрія. – 2012. – № 3 (51). – С. 66–70.
2. Горovenko Н.Г. Генетичні аспекти потреби у медичних втручаннях у новонароджених / Н.Г. Горovenko, Є.Є. Шунько, О.Т. Лакша [та ін.] // Сучасна педіатрія – 2013. – №2(50). – С. 41–46.
3. Горovenko Н.Г. Генетичні маркери у прогнозуванні ризику розвитку перинатальної патології у новонароджених / Н.Г. Горovenko, З.І. Россоха, С.В. Подольська // Фізіологія і патологія новонароджених: наук.-практ. конф., 2007 р.: тези доповідей. – К., 2007. – С. 198–199.
4. Bhandari V. The genetics of bronchopulmonary dysplasia / V. Bhandari, JR. Gruen // Semin. Perinatol. –

2006. – Vol.30. – P. 185–91.

5. Dani C. The role of genetic polymorphisms in antioxidant enzymes and potential antioxidant therapies in neonatal lung disease / C. Dani, C. Poggi // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2014. – P. 721043.

6. Manar MH. Association of glutathione-S-transferase-P1 (GST-P1) polymorphisms with bronchopulmonary dysplasia / MR. Brown, TW. Gauthier, LA. Brown // *J. Perinatol.* – 2004. – Vol.24 (1) – P.30–35.

7. Poggi C. Antioxidant Strategies and Respiratory Disease of the Preterm Newborn / C. Poggi, C. Dani // *An Update. Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2014. – P.721043.

8. Schmidt P. Bronchopulmonary dysplasia: a review / P. Schmidt, J. Dodd, D. Jeppesen // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2013. – Vol.288(2). – P. 325–333.

9. Wheeler D.S. Science and Practice of Pediatric Critical Care Medicine / D.S. Wheeler, H.R Wong, T. P. Shanley. – USA: Springer, 2007. – 199p.

**ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИИ  
ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СЕМЕЙСТВА  
ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗ: GSTM1, GSTT1 И  
GSTP1 С РАЗВИТИЕМ  
БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ  
И НЕОБХОДИМОСТЬЮ В РЕСПИРАТОРНОЙ  
ПОДДЕРЖКЕ**

*Е.М. Ковальова, В.И. Похилько, З.И. Россоха\*,  
Н.Г. Горovenko\*\*, Ю.А. Гончарова*

**ВГУЗУ «Украинская медицинская  
стоматологическая академия»  
(г. Полтава, Украина),  
Государственное учреждение  
«Референс-центр по молекулярной  
диагностики МОЗ Украины»\*  
(г. Киев, Украина),  
Национальная медицинская академия  
последипломного образования  
имени П.Л. Шупика\*\*  
(г. Киев, Украина)**

**Резюме.** Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – одно из наиболее распространенных осложнений преждевременных родов. Известно, что GST гены влияют на нормальное развитие легких. Целью данного исследования было изучение ассоциации между полиморфизмом генов семейства глутатион-S-трансфераз и развитием БЛД, тяжестью течения заболевания и необходимостью в респираторной поддержке. В исследование включены 21 ребенок с БЛД и 70 недоношенных детей, которые не имели БЛД. Проанализировано влияние генетической детерминанты на показатели, которые характеризуют респираторную поддержку, и применялась у преждевременно родившихся детей, а именно: частоту применения ИВЛ, СРАР, кислородной терапии, длительность ИВЛ, продолжительность СРАР, максимальное инспираторное давление (PIP). Исследованием не выявлено достоверного влияния полиморфизма генов GSTT1 GSTM1 GSTP1 на развитие БЛД и тяжесть ее течения. Установлено достоверное удлинение продолжительности ИВЛ у детей с делеционным полиморфизмом GSTT1 и AG, GG генотипами гена GSTP1, а также при наличии у детей сочетаний генотипов: GSTT1 «-»/ GSTM1 «-», GSTT1 «-»/GSTP1 (AG + GG). Необходимы дальнейшие исследования по оптимизации режимов ИВЛ с учетом генетических особенностей больных.

**Ключевые слова:** бронхолегочная дисплазия, преждевременно рожденные дети, гены глутатион-S-трансферазы, искусственная вентиляция легких.

**THE RESEARCH OF GENE POLYMORPHISM  
OF GLUTATHIONE-S-TRANSFERASE FAMILY  
ASSOCIATION: GSTM1, GSTT1 AND GSTP1  
WITH THE DEVELOPMENT  
OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA  
AND NECESSITY  
IN RESPIRATORY SUPPORT**

*O.M. Kovalyova, o V.I. Pokhylyk, Z.I. Rossokha\*,  
N.G. Gorovenko\*\*, Y.O. Goncharova*

**HSEEU «Ukrainian medical stomatological  
academy» (Poltava, Ukraine)  
SI «Reference-centre of molecular diagnostics MHP  
of Ukraine»\*  
(Kiev, Ukraine)  
National Medical Academy of postgraduating  
education  
named after P.L. Shupyk\*\*  
(Kiev, Ukraine)**

**Summary.** Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the one of most widespread complications of preterm delivery. GST gene is known to have an influence on the lungs development.

The aim of this research is the investigation of association between the polymorphism of gene of glutathione-S-transferase family and the BPD development, the difficulty of clinical course and the necessity in respiratory support. 21 children with BPD and 70 of premature babies without BPD were investigated. The influence of the genetic determinant of indicators which characterize the respiratory support for premature babies was analyzed such as: the frequency of MV and CPAP usage, oxygen therapy, MV duration, CPAP duration, maximal peak inspiratory pressure (PIP). During the research the significant influence of gene polymorphism GSTT1 GSTM1 GSTP1 for the BPD development and its heavy course wasn't revealed. The significant longer duration of MV in children with deletion polymorphism GSTT1 and AG, GG gene genotype GSTP1 and the presence of the combination of genotypes in children: GSTT1 «-»/ GSTM1 «-», GSTT1 «-»/GSTP1 (AG+GG) were determined. Further investigations for optimization of MV mode taking into account the genetic peculiarities of patients are needed.

**Keywords:** bronchopulmonary dysplasia, premature babies, glutathione-S-transferase, mechanical ventilation.