

**Нидзельскі**

Має місце зв'язок між показниками імунного захисту і проявами запальних захворювань пародонту в порожнині рота. Поряд з тим, спортивні навантаження знижують рівень імунного захисту організму, що може бути причиною розвитку запальних захворювань пародонту.

**Література**

1. Гигиена полости рта в профилактике основных стоматологических заболеваний/ [В.Е. Скляр, А.П. Левицкий, Т.П. Терешина и др.] – Киев: Здоровье, 1990. – 88 с.
2. Левицкий А.П. Физиологическая микробная система полости рта/ А.П. Левицкий // Вісник стоматології.– 2007.– № 1. – С. 6-11.
3. Лобань Г.А. Мікробіологія, вірусологія та імунологія порожнини рота/ Г.А. Лобань, В.І. Федорченко – Полтава: Верстка, 2003. – 123 с.
4. Лукиных Л.М. Лечение и профилактика кариеса зубов / Л.М. Лукиных. – Нижний Новгород: Издательство НГМА, 1999. – 160 с.
5. Микрофлора полости рта: норма и патология / [В.Г. Зеленова, М.И. Заславская, Е.В. Салина и др.]/// Нижний Новгород: Издательство НГМА, 2004. – 156 с.
6. Парпалей Е.А. Профессиональная и персональная гигиена ротовой полости как метод профилактики стоматологических заболеваний / Е.А. Парпалей, Л.Б. Ленорская, Н.О. Савичук // Современная стоматология.– 1999.–№4. – С.63-67.
7. Токсична оцінка нового матеріалу “КорСа - А ” для виготовлення захисних кап / [В.В. Савченко, М.Д. Король, В.С. Чирва та ін.]/ Український стоматологічний альманах.– 2006.– №1. – С 5-7.

**Реферати**

**АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ФАКТОРОВ,  
ВЛИЯЮЩИХ НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ  
СТАТУС СПОРТСМЕНОВ**

**Нидзельский М.Я., Рымарь Н., Зинкевич Г., Емец А.**

Учитывая, что сегодня в занятия физической культурой и спортом вовлекаются все более широкие массы населения различного возраста, уровня здоровья и подготовленности, достижения оздоровительного эффекта и высокой стабильности результатов становятся лишь при полном соответствии нагрузок спорта физическими возможностями организма. Установлена связь между показателями иммунной защиты и проявлениями заболеваний пародонта в полости рта.

**Ключевые слова:** физическая культура, иммунологическая реактивность, воспалительные заболевания пародонта.  
Стаття надійшла 3.02.2011 р.

**ANALYTIC REVIEW OF THE FACTORS  
INFLUENCING ON OF THE  
STOMATOLOGIC STATUS OF SPORTSMEN**

**Nidzelsky M., Rymar N., Zinkevich G., Emets A.**

Considering, that in employment of physical training and sports is involved today more and broader masses of the various age, health and readiness level achievement of improving effect and high stability of the results become only at full conformity of loadings of sports physical possibilities of the organism. It is established the connection between indicators of immune protection and displays the periodontal diseases in an oral cavity.

**Key words:** physical training, influence reactance, inflammatory periodontal disease.

УДК 616-053.31-001.8-092

**В. І. Покчино**

**В.І.П.З.України «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава**

**РОЛЬ ГЕНЕТИЧНОЇ ДЕТЕРМІНАНТИ В РОЗВИТКУ КРИТИЧНИХ СТАНІВ У ДІТЕЙ**

За даними літератури проведено аналіз ролі генетичного поліморфізму в розвитку патологічних станів у дітей та обґрунтовано необхідність генетичного тестування з метою попередження розвитку майбутніх захворювань і розробки шляхів їх ранньої профілактики. На основі власних експериментальних та клінічних досліджень здійснено аналіз генетичної детермінанти генів *GSTT1* і *GSTM1* у новонароджених, які перенесли асфіксію.

**Ключові слова:** новонароджені, асфіксія, поліморфізм генів, захворюваність, цитокіни.

*Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України «Розробити технології підвищення ефективності діагностики, профілактики та лікування ЦМВ інфекції та герпесу II типу у новонароджених від інфікованих матерів» (державний реєстраційний №V 01.05.Y000308)*

Успіхи в розшифровці генома людини привели до виникнення цілого ряду нових наукових напрямів, міжнародних програм, таких як: «Функціональна геноміка», «Генетична різноманітність людини», «Етичні, правові і соціальні аспекти дослідження генома людини» та ін. «Генетизація» медицини сприяла появі молекулярної медицини. Остання, у свою чергу, дала початок новим напрямам медичної науки, одним із яких є предиктивна (передбачувальна)

медицина. Її, на відміну від медицини лікувальної і навіть превентивної, доречно розглядати як перший і найбільш ранній етап активної дії людини на свій організм з метою своєчасної корекції потенційно можливої патології або патологічного процесу. Концептуальну основу предиктивної медицини складають уявлення про генетичний поліморфізм. На відміну від мутацій, що призводять до патологічних змін і знижують життєздатність, генетичний поліморфізм виявляється у фенотипі менш виразно. Разом із тим, генетичний поліморфізм далеко не завжди є нейтральним, значно частіше він призводить до появи білкових продуктів із дещо зміненими фізико-хімічними властивостями і, відповідно, параметрами функціональної активності [2]. Так, «гени схильності» – гени (алелі) мутантів, які відразу після народження та в постнатальному періоді клінічно можуть не проявлятися, за певних несприятливих умов призводять до розвитку того або іншого захворювання. Саме алельні варіанти генів «схильності» складають основу таких частих захворювань, як атеросклероз, ішемічна хвороба серця, остеопороз, діабет, бронхіальна астма, пухлини, природжені аномалії розвитку та ін. Нині, як свідчить аналіз світової медичної літератури, вже розроблені та можуть застосовуватися в клінічній практиці близько 150-200 генетичних тестів для багатьох найбільш частих мультифакторіальних хвороб [3]. Важливо підкреслити, що сама наявність несприятливого алеля не дозволяє висловлювати судження ні про час початку захворювання, ні про його тяжкість. Не можна також стверджувати, що обстежуваний напевно захворіє саме цією хворобою. Генетичне тестування в досимптоматичний період дає можливість виявити, що поки тільки в геномі існують спадкові тенденції до розвитку майбутніх хвороб та, виходячи з сучасного лікарського досвіду, намітити шляхи їх ранньої профілактики [16]. У результаті обстеження пацієнт будь-якого віку може отримати інформацію про можливий ризик розвитку у нього певних захворювань, а лікар, зважаючи на результати молекулярно-генетичного аналізу, розробити тактику патогенетично обґрунтованої попереджувальної терапії, тобто внести необхідну медикаментозну корекцію природженого метаболічного дефекту. Слід зазначити, що виявлення осіб групи високого ризику до появи ознак захворювання має принципове значення для правильного медико-генетичного консультування з подальшим проведенням своєчасної і адекватної попереджувальної терапії [23].

Варіації послідовності ДНК у різних локусах генів є генетичними детермінантами, які визначають фізичні особливості, а також індивідуальні риси людини. В останні роки з'явилася достатня кількість публікацій, які показують, що генетичні варіації визначають не чутливість індивідуума до захворювань, а ефективність лікування. Крім того, існують літературні дані, які свідчать про вплив генетичних варіацій на тяжкість захворювань та впливають на їх кінцевий результат. Тому виникає необхідність ідентифікації генетично обумовлених факторів ризику в пацієнтів для профілактики розвитку ускладнень [36].

Зокрема, існують дані про генетичну обумовленість розвитку певних інфекційних захворювань. Як показують наукові дослідження та клінічний досвід багатьох лікарів, відповідь індивідуума на інфекцію і антимікробну терапію значно відрізняється. Більшість пацієнтів можуть видужати без будь-яких ускладнень, а у деяких може розвинутися важкий сепсис, поліорганна недостатність, рефрактерна гіпотензія і, навіть, смерть. Безумовно, сприйнятливості та наслідки сепсису можуть бути викликані й іншими чинниками, такими як патогенність збудника, а також термін часу від появи симптомів до початку специфічного лікування. У той же час, як свідчать дані літератури, «генетична карта» більшості пацієнтів відіграє важливу роль у сприйнятливості їх до розвитку сепсису, тяжкості та зумовлює кінцевий результат хвороби. Так, наприклад, дослідження сімей, в анамнезі яких були летальні випадки внаслідок інфекційних захворювань, демонструють їх генетичну обумовленість [61]. Запальна відповідь на бактеріальну інфекцію починається з розпізнавання патогенно асоційованого бактеріального продукту. Початкове розпізнавання і результуюча відповідь підтримується дужиною клітинних протеїнів, більшість із яких є поліморфічними. Тому варіації в генах, які кодують ці протеїни, можуть обумовлювати загальну відповідь індивідуума на інфекцію [62]. Одним із найбільш вивчених генів, що бере участь у цьому процесі, є ген TLR4, який кодує білки, що відповідають за розпізнавання полісахариду клітинної стінки грамнегативної бактерії. Показано, що навіть зміна положення хоча б однієї амінокислоти в цьому гені впливає на зміни реактивності організму та його загальну цитокинову відповідь [67, 70]. Є роботи, які показують асоціації між поліморфізмом цього гена та розвитком грамнегативних бактеріальних інфекцій, септичного шоку [37, 55], смертності при синдромі системної запальної відповіді [51], тяжкості менінгококової інфекції [14] та сприйнятливості до неї. Наступним геном, який відповідає за деякі компоненти імунної системи та розпізнавання бактеріальної інвазії, є ACγR11a. Цей ген відповідає за фагоцитоз імуноглобулін G-покритих бактерій [52, 64] та індукуює запальну відповідь [63, 30]. Ряд робіт показують асоціації між поліморфізмом цього гена та збільшенням чутливості до інфекції, особливо менінгококової й стрептококової [31, 22]. Є дослідження, які свідчать про наявність варіацій цього гена у пацієнтів з менінгококовою інфекцією [49, 25], особливо у пацієнтів з тяжкою формою менінгококової інфекції [54, 32] або блискавичною формою менінгококового шоку [21, 45] на відміну від здорових дітей. Також були показані асоціації між поліморфізмом цього гена і чутливістю до розвитку streptococcus pneumoniae, hemophilus influenzae type B, neisseria meningitidis інфекцій [25, 54].

Ген MBL (mannose binding lectin) також залучається до опсенізації бактерій [69] та зв'язує олігосахариди бактеріальної стінки з манозою [42]. Роботи демонструють асоціації між MBL генним поліморфізмом та збільшенням сприйнятливості до інфекцій [47], кількістю гострих респіраторних захворювань у дітей [17], збільшенням ризику менінгококової інфекції [26] та збільшенням ризику рецидивуючої респіраторної інфекції [46]. Прозапальні цитокіни, такі як TNF-α, IL-1, IL-6, продукуються та секретуються протягом певного часу після дії патогенного ефекту, внаслідок чого починається секреція великої кількості цитокинів та хімокінів. Активність IL-1β призводить до продукції специфічних протеаз та розвитку апоптозу. Гіперпродукція IL-1β на системному рівні може призвести до катастрофічних порушень гемодинаміки. Саме IL-1β є одним із головних посередників у біологічній відповіді клітин на пошкодження тканин. Припускають, що клітини в процесі

еволуції виробили спеціальний механізм самоліквідації за допомогою апоптозу у відповідь на екзо- чи ендогенну дію. IL-1 $\beta$  діє в мозку як медіатор захисної відповіді хазяїна на травму, викликає набряк мозку, специфічно діє на стріатум, викликаючи ураження віддалених ділянок кори мозку. IL-1 $\beta$  викликає проліферацію астроцитів та зміни подібні до гліому [59, 38]. Як показує досвід багатьох лікарів, адаптація та реакція на гіпоксію у немовлят відбувається по-різному, що нерідко пояснюється не тільки локалізацією та тяжкістю патологічного процесу, але й індивідуальними особливостями ЦНС. Мозок кожного індивідуума має свої, тільки йому властиві (генетично детерміновані) структурні, функціональні, васкулярні, метаболічні та інші особливості. З цих позицій, очевидно, є суто індивідуальний потенціал компенсації. Отже, облік індивідуальних особливостей кожної хворої дитини відіграє першорядну роль у процесах відновлення ЦНС [38].

Дія гіпоксії та ішемії на мікроглію сприяє підвищенню синтезу цитокінів, IL-1 $\beta$ , фактора некрозу пухлин- $\beta$  (TNF- $\beta$ ). Активність IL-1 $\beta$  призводить до продукції специфічних протеаз та розвитку апоптозу. Надлишкове утворення TNF- $\alpha$  має: по-перше, прямий токсичний ефект, а по-друге, шляхом активації ендотеліально-лейкоцитарної адгезії молекул викликає мікроваскулярне пошкодження та васкулярну інфільтрацію з вивільненням цитоксичних факторів, активних форм O<sub>2</sub> і цитокінів. Реперфузія та реоксигенація підвищують активність фосфоліпази A<sub>2</sub> та через метаболізм арахідонової кислоти й PAF (platelet-activation factor) знову викликають активацію ендотеліально-лейкоцитарної адгезії молекул («хибне коло») [38]. Цей баланс підтримується наступним звільненням антизапальних цитокінів, таких як IL-10 та поверненням до початкового стану цитокінів й хімокінів [40, 48].

Варіації в генах, що кодують про- та антизапальні цитокіни, можуть впливати на їх баланс й обумовлювати загальну сприйнятливості дитини до сепсису, а також впливати на отримані результати при цій патології. Багато дослідників демонструють, що поліморфізм гена, кодуючого TNF- $\alpha$ , впливає на клінічний перебіг та результати при менінгококовій інфекції, бактеремії у дітей [71]. Є роботи, які відзначають наявність частішого поліморфізму гена TNF- $\alpha$  у дорослих, які померли від септичного шоку [72], та у дітей, які померли від менінгококової інфекції, ніж у пацієнтів контрольної групи [71]. Констатовано поліморфізм генів, які кодують кількість та функцію багатьох інших про- та антизапальних цитокінів, зокрема показані асоціації між генними варіаціями IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  [72], IL-6 [41], IL-8 [35, 39], IL-10 [24] й сприйнятливості пацієнтів до сепсису та обумовлюють його наслідки. Дихальна недостатність (ДН) є одним з основних ускладнень при асфіксії. Основними причинами розвитку ДН у дітей можуть бути респіраторний дистрес синдром (РДС), інфекції, викликані пневмонією та бронхіолітом, а також неврологічні причини, такі як центральна гіповентильація, бульбарні розлади. У більшості дітей при пневмонії можуть бути мінімальні прояви ДН, в той час як у деяких пацієнтів пневмонія може ускладнюватися ДН та важкими легеневиими пошкодженнями. Відмінність у ступені ДН пацієнтів, можливо, обумовлена варіаціями генів, що впливають на сприйнятливості та наслідки легеневиих пошкоджень. Гени, що кодують протеїни, наприклад легеневиий сурфактант, є ідеальними генами, які показують, що їх варіації можуть впливати на ступінь легеневиих пошкоджень та ступінь ДН [44].

До складу сурфактанту входить чотири основних протеїни А, В, С, D, які виконують різні функції, включаючи захист легенів та збільшення поверхневого натягнення [57, 33]. Всі ці гени поліморфічні та асоціюються з легеневиими захворюваннями [43]. Найбільш вивченими генами є CPA, CPB [34]. Дефіцит або недостатня активність CPB веде до різних інтестинальних легеневиих захворювань, включаючи гостру респіраторну недостатність та смерть у дітей [68], збільшення чутливості до гіпоксії [60], вроджені протеїнози [20, 15], РДС у недоношених [65, 66], РДС у дорослих [56]. Крім того, важкі легеневиі пошкодження можуть бути спричинені поліморфізмом генів, що кодують синтез ACE. У дослідженнях P. Q. Eichacker et al. показано наявність асоціацій між делецією цього гена та частотою РДС дорослого типу й важкими легеневиими пошкодженнями у пацієнтів [18]. Іншим важливим аспектом інтенсивної терапії, при якій генний поліморфізм впливає на перебіг критичних станів у дітей, є фармакогенетика. Фармакогенетика – це наука, яка визначає генетичні чинники, що впливають на різні аспекти дії медикаментів, включаючи їх транспорт, зв'язок із рецепторами, сигнальну трансдукцію та метаболізм. Вплив генів на лікарську відповідь підтверджується наявністю асоціацій між спадковістю та аномальною лікарською відповіддю [29, 72]. В цілому перелік генетичного поліморфізму генів, що кодують транспорт, рецептори та ферменти, які залучаються до лікарського метаболізму, швидко зростає [28]. Ідентифікація пацієнтів із поліморфізмом генів тих, що кодують лікарський метаболізм, необхідна для правильного призначення препаратів пацієнтам, що знаходяться в критичному стані [13].

Найбільш вивченим геном, який кодує метаболізм препаратів, є CYP450. У роботах M. Pirmohamed, BK. Park показано, що існує екстенсивна або погана здатність метаболізувати препарати, які залежні від активності цього гена [13]. Генний поліморфізм описаний для генів CYP1, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, у яких відмінність алелей може призводити до збільшення, зменшення або відсутності активності CYP 450, відповідно до трьох генотипів: поганого, екстенсивного, ультрарapidного метаболізму [13]. Тому призначення препаратів у стандартних дозах може мати зворотний ефект.

Таким чином, нині вже на основі наявних даних цілком виправдано тестування багатьох генів, асоціацію алелей яких із важкими захворюваннями можна вважати доведеною. Індивідуальний підхід до пацієнта, заснований на науковій інтерпретації результатів генетичного дослідження та їх зіставлення з даними клінічних, лабораторних й інструментальних методів дослідження, дозволяє здійснити ранню діагностику генетично детермінованих захворювань та запропонувати максимально ефективну схему профілактичних і лікувальних заходів для попередження розвитку патологічного процесу. Повсюдне впровадження в сучасну медицину методів молекулярної діагностики вже зробило реальною ідею створення генетичного паспорта. Важливо відзначити, що генетична карта в повному варіанті повинна включати результати дослідження не тільки генів схильності, але й безсимптомного носійства мутацій генів найпоширеніших спадкових хвороб

(гемофільї, муковісцидозу, фенілкетонурії та ін.). Надзвичайно актуальним є генетичне тестування для майбутнього подружжя. Велику практичну значущість матиме генетична карта вагітної [5, 6, 11].

Останнім часом з метою прогнозування розвитку та подальшого перебігу захворювань у дорослих та дітей розпочалося вивчення показників функціонування антиоксидантної системи. Відомо, що поліморфні варіанти генів визначають індивідуальні особливості метаболічних процесів на клітинному рівні, тобто обумовлюють індивідуальність реакцій на дію екзогенних чинників та ендogenous продуктів, що також утворюються внаслідок надмірного оксидантного стресу. На сьогодні відомо, що у метаболізмі шкідливих сполук, які надмірно утворюються внаслідок декомпенсованого оксидантного стресу, важливе місце займають саме глутатіон-S-трансферази (GSTs), ферменти другої фази детоксикації ксенобіотиків та шкідливих сполук, у тому числі ендogenous походження. Так, при наявності нефункціональних (мутантних) алелів генів *GSTT1*, *GSTM1*, GSTs не відбувається синтез відповідних ферментів на клітинному рівні [58, 19].

Клітинний антиоксидантний захист забезпечується GSTs разом з іншими антиоксидантними ферментами, експресія *GST* стимулюється впливом прооксидантів [53]. Особливої актуальності набуло прогнозування адаптаційних можливостей новонароджених у ранньому неонатальному періоді, а також визначення генетичної детермінанти у розвитку неонатальних синдромів та важкої перинатальної патології [8, 10]. Було показано, що наявність нефункціональних алелів генів *GSTT1*, *GSTM1* у новонароджених асоціюється із розвитком важкої перинатальної патології та окремих неонатальних синдромів, а наявність поєднання цих алелів значно збільшує ризик розвитку патологічних станів раннього неонатального періоду [4]. Вважається, що значну роль при невиношуванні вагітності відіграють гени системи детоксикації (*GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*), що визначають реакцію організму на умови зовнішнього середовища. За наявності форм зі зниженою функціональною активністю для ряду ферментів показано збільшення вірогідності мимовільного переривання вагітності [4]. У роботі А. І. Дмитрієвої показано, що в різних відділах дихального тракту виявлена експресія GST класів а, m, р, які беруть участь у метаболізмі ксенобіотиків-алергенів та інтермедіатів запальних процесів – простагландинів та продуктів перекисного окислення ліпідів. Всі цитозольні форми *GST* є поліморфними, а для *GSTm* і *GSTq* описаний нуль-поліморфізм (делеція відповідних генів *GSTM1* та *GSTT1*) [7]. Отримані результати М. Б. Фрейдіна та ін. дозволили констатувати, що нуль-генотипи *GSTM1*«-» і *GSTT1*«-» є чинниками ризику бронхіальної астми у дітей [12]. Останнім часом з метою прогнозування розвитку та подальшого перебігу захворювань у дорослих та дітей розпочалося вивчення показників функціонування антиоксидантної системи. Особливої актуальності набуло прогнозування адаптаційних можливостей новонароджених у ранньому неонатальному періоді [13], а також визначення генетичної детермінанти у розвитку неонатальних синдромів та важкої перинатальної патології [4]. Власні експериментальні та клінічні дослідження дали змогу науково обґрунтувати патогенез асфіксії з позиції генетичної детермінанти як одного з механізмів адаптації дитини до умов позаутробного життя. Крім вже вивчених органних ланок патогенезу, на наш погляд, було дуже важливим розкрити ряд патогенетичних аспектів асфіксії через механізми регуляції на генетичному, молекулярному, внутрішньоклітинному (метаболічному) та органному рівнях. Наші дослідження показали, що делеція гену *GSTT1* та поєднання генів *GSTT1* і *GSTM1*, достовірно частіше виявлялась у дітей із тяжкою асфіксією, тим самим ми підкреслюємо важливу роль генного поліморфізму в запуску та реалізації цілого ряду молекулярних і метаболічних реакцій, які в подальшому трансформуються в ураження органів і систем та обумовлюють тяжкість клінічних проявів [1, 9]. Не менш важливим патогенетичним механізмом реалізації уражень ЦНС є асоціація делеційного поліморфізму генів *GSTT1*«-», *GSTM1*«-», який реалізується через розвиток важкої асфіксії. Внесок генетичної детермінанти у розвиток мультифакторіальних захворювань та патологічних станів зумовлений поєднанням нефункціональних алелів перелічених генів або нефункціонального алелю гену *GSTM1*«-». Тому, визначення поліморфізму генів *GSTT1*, *GSTM1* у новонароджених, які перенесли асфіксію в ранньому неонатальному періоді, для з'ясування внеску спадкових факторів і аналізу ймовірності їх використання у якості маркерів гіпоксії має велике діагностичне та наукове значення.

#### Висновок

Враховуючи відсутність до тепер досконалого терміну «асфіксія» як дефініцію пропонуємо наступне визначення: **Асфіксія новонародженого** – це патологічний стан, зумовлений дією гіпоксії на плід в анте- або інтранатальному періоді, який характеризується функціональними та морфологічними змінами в організмі, характерними для гіпоксії з порушенням функції життєво важливих органів та систем зокрема симптомами кардіореспіраторної і неврологічної депресії новонародженого з можливим наступним розвитком енцефалопатії і поліорганної дисфункції на фоні генетичного поліморфізму.

#### Література

1. Анализ полиморфизма генов *GSTT1*, *GSTM1* у новорожденных, які перенесли перинатальну асфіксію / Т. К. Знаменська, Н. Г. Горovenko, В. І. Похилько [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – Т. 71, № 5. – С. 28–29.
2. Анализ связи полиморфизма генов *GSTT1*, *GSTM1*, *CYP2C19* и *CYP2E1* с атопией у жителей г. Томска / М. Б. Фрейдін, Е. Ю. Брагіна, Ф. І. Петровський [и др.] // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № 1–2. – С. 107–112.
3. Баранов В. Генетический паспорт. Кому и зачем он нужен [Электронный ресурс] / В. Баранов // Интернет-журнал «Коммерческая Биотехнология». – Режим доступа к журналу : <http://www.cbio.ru/article.php?storyid=3106>.
4. Горovenko Н. Г. Роль спадкових факторів у розвитку перинатальної патології новонароджених / Н. Г. Горovenko, З. І. Россоха, С. В. Подольська // Современная педиатрия. – 2007. – № 1 (14). – С. 162–167.

5. Григорьева С. А. Изучение генетически обусловленной чувствительности к действию мутагенов окружающей среды в индивидуальном мутагенезе на клетках человека : автореферат диссертации на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.07 «Гигиена», 03.00.15 «Генетика» / С. А. Григорьева. – М., 2007. – 25 с.
6. Григорьева С. А. Связь аллельных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков с цитогенетическим ответом на действие мутагена / С. А. Григорьева, В. А. Никитина, Ю. А. Ревазова // Гигиена и санитария. – 2007. – № 5. – С. 62–63.
7. Дмитриева А. И. Роль полиморфных генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и гена p53 в патогенезе онкологических заболеваний : автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук : спец. 14.0016. «Патологическая физиология», 14.0014. «Онкология» / А. И. Дмитриева. – Томск, 2009. – 57 с.
8. Куріліна Т. В. Стан глутатионової антиоксидантної системи у доношених немовлят, народжених від матерів із звичним не виношуванням вагітності ендокринного генеза / Т. В. Куріліна // Перинатология и педиатрия. – 2006. – № 1 (25). – С. 27–30.
9. Похилько В. І. Зміни цитокінів у динаміці раннього неонатального періоду та особливості поліморфізму генів GSTT1, GSTM1 у новонароджених із перинатальною асфіксією / В. І. Похилько // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – № 1. – С. 125–129.
10. Меньшикова Е. Б. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов / Е. Б. Меньшикова, Н. К. Зеньков // Успехи молекулярной биологии. – 2005. – Т. 113, № 8. – С. 442–454.
11. Создание биочипа для анализа полиморфизма в генах системы биотрансформации / А. С. Готов, Т. В. Наседкина, Т. Э. Иващенко [и др.] // Молекулярная биология. – 2005. – Т. 39, № 3. – С. 403–412.
12. Фрейдин М. Б. Оценка связи полиморфизма генов глутатион S-трансфераз с факторами риска атопической бронхиальной астмы / М. Б. Фрейдин, Е. Ю. Брагина, Л. М. Огородова // Генетика человека и патология : сборник научных трудов ; под ред. В. П. Пузырева. – Вып. 6. – Томск : Печатная мануфактура, 2002. – С. 220–225.
13. Шунько Є. Є. Фактори перинатального ризику і актуальні питання сучасної неонатології / Є. Є. Шунько // Мед. всесвіт. – 2002. – Т. 2, № 1–2. – С. 106–110.
14. A functional polymorphism of toll-like receptor 4 is not associated with likelihood or severity of meningococcal disease / RC. Read, J. Pullin, S. Gregory [et al.] // J Infect Dis. – 2001. – Vol. 184, № 5. – P. 640–642.
15. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds / LM. Noguee, G. Gamier, HC. Dietz [et al.] // J Clin Invest. – 1994. – Vol. 93, № 4. – P. 1860–1863.
16. A Multiplex Polymerase Chain Reaction Protocol for the Simultaneous Analysis of the Glutathione S-Transferase GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms / M. Arand, R. Muhlbauer, J. Hengstler [et al.] // Analytical Biochemistry. – 1996. – № 236. – P. 184–186.
17. Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood / A. Koch, M. Melbye, P. Sorensen [et al.] // JAMA. – 2001. – Vol. 285, № 10. – P. 1316–1321.
18. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome / RP. Marshall, S. Webb, GJ. Bellingan [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2002. – Vol. 166, № 5. – P. 646–650.
19. An J. N. SKN-llinks C. elegans mesendodermal specification to a conserved oxidative stress response / J. N. An, T. K. Blackwell // Genes Dev. – 2003. – V. 17. – P. 1882–1893.
20. An SP-B gene mutation responsible for SP-B deficiency in fatal congenital alveolar proteinosis: evidence for a mutation hotspot in exon 4 / Z. Lin, DE. deMello, M. Wallot [et al.] // Mol Genet Metab. – 1998. – Vol. 64, № 1. – P. 25–35.
21. Association between FcyRIIa-R131 allotype and bacteremic pneumococcal pneumonia / AM. Yee, HM. Phan, R. Zuniga [et al.] // Clin Infect Dis. – 2000. – Vol. 30, № 1. – P. 25–28.
22. Associations between Fey receptor IIA polymorphisms and the risk and prognosis of meningococcal disease / P. Domingo, E. Muniz-Diaz, MA. Baraldes [et al.] // Am J Med. – 2002. – Vol. 112, № 1. – P. 19–25.
23. Association of DNA adducts and genotypes with birth weight / R. J. Sram, B. Binkova, J. Dejmek [et al.] // Mut Research. – 2006. – № 608. – P. 121–128.
24. Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community acquired pneumonia / PM. Gallagher, G. Lowe, T. Fitzgerald [et al.] // Thorax. – 2003. – Vol. 58, № 2. – P. 154–156.
25. Association of human FcyRIIa (CD32) polymorphism with susceptibility to and severity of meningococcal disease / AE. Platonov, GA. Shipulin, IV. Vershinina [et al.] // Clin Infect Dis. – 1998. – Vol. 27, № 4. – P. 746–750.
26. Association of variants of the gene for mannose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. Meningococcal Research Group / ML. Hibberd, M. Sumiya, JA. Summerfield [et al.] // Lancet. – 1999. – Vol. 353, № 9158. – P. 1049–1053.
27. Comparison of two polymorphisms of the interleukin-1 gene family: interleukin-1 receptor antagonist polymorphism contributes to susceptibility to severe sepsis / XM. Fang, S. Schroder, A. Hoefft [et al.] // CritCare Med. – 1999. – Vol. 27, № 7. – P. 1330–1334.
28. Evans WE. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics / WE. Evans, MV. Relling // Nature. – 2004. – Vol. 429, № 6990. – P. 464–468.
29. Evans WE. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics / WE. Evans, MV. Relling // Sciencel. – 1999. – Vol. 286, № 5439. – P. 487–491.
30. Fey receptor allotypes in children with bacterial meningitis. A preliminary study / I. Tezcan, AI. Berkel, F. Ersoy [et al.] // Turk J Pediatr. – 1998. – Vol. 40, № 4. – P. 533–538.

31. Fey receptor Ha (CD32) polymorphism in fulminant meningococcal septic shock in children / RG. Bredius, BH. Derkx, CA. Fijen [et al.] // *J Infect Dis.* –1994. – Vol. 170, № 4. – P. 848–853.
32. Fijen CA. Polymorphism of IgG Fc receptors in meningococcal disease / CA. Fijen, RG. Bredius, EJ. Kuijper // *Ann Intern Med.* – 1993. – Vol. 119, № 7 Pt 1. – P. 636.
33. Floros J. Human SP-A: then and now / J. Floros, AM. Karinch // *Am J Physiol* – 1995. – Vol. 268, № 2 Pt 1. – P. L162–L165.
34. Floros J. Surfactant protein A and B genetic variants and respiratory distress syndrome: allele interactions / J. Floros, R. Fan // *Biol Neonate.* – 2001. – Vol. 80, № 1 Suppl. – P. 22–25.
35. Haplotype mapping of the bronchiolitis susceptibility locus near IL8 / K. Rowlands, E. Lockhart, M. Sharland [et al.] // *Hum Genet.* – 2004. – Vol. 114, № 3. – P. 272–279.
36. Hayes J. D. Glutathione Transferases / J. D. Hayes, J. U. Flanagan, I. R. Jowsey // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* – 2005. – № 45. – P. 51–88.
37. Human toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of Gram-negative infections/ DM. Agnese, JE. Calvano, SJ. Hahm [ et al.] // *J Infect Dis.* – 2002. – Vol. 186, № 10. – P. 1522–1525.
38. Improvement in mitochondrial dysfunction as a new surrogate efficiency measure for preclinical trials: dose-response and time-window profiles for administration of the calcium channel blocker ziconotide in experimental brain injury / B. H. Verweij, J. P. Muizelaar, F. C. Vinas [et al.] // *J Neurosurg.* – 2000. – Vol. 93, № 5. – P. 829–834.
39. Increased in vivo transcription of an IL-8 haplotype associated with respiratory syncytial virus disease-susceptibility/ D. Hacking, JC. Knight, K. Rockett [et al.] // *Genes Immun.* – 2004. – Vol. 5, № 4. – P. 274–282.
40. Influence of interleukin-10 polymorphisms on interleukin-10 expression and survival in critically ill patients / PR. Lowe, HF. Galley, A. Abdel-Fattah [et al.] // *Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 31, № 1. – P. 34–38. 273 Kruse J. Understanding Blood Lactate Analysis / J. Kruse // *The Journal for Respiratory Care Practitioners.* – 1995. – P. 63–69.
41. Is interleukin-6 – 174 genotype associated with the development of septicemia in preterm infants? / D. Harding, S. Dhamrait, A. Millar [et al.] // *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 112, № 4. – P. 800–803.
42. Kuhlman M. The human mannose-binding protein functions as an opsonin / M. Kuhlman, K. Joiner, RA. Ezekowitz // *J Exp Med.* – 1989. – Vol. 169, № 5. – P. 1733–1745.
43. Lahti M. Surfactant protein C gene variation in the Finnish population-association with perinatal respiratory disease / M. Lahti, R. Marttila, M. Hallman // *Eur J Hum Genet.* – 2004. – Vol. 12, № 4. – P. 312–320.
44. Lewis JF. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome / JF. Lewis, AH. Jobe // *Am Rev Respir Dis.* – 1993. – Vol. 147, № 1. – P. 218–233.
45. Lieke A. Fey receptor Ha (CD32) heterogeneity in patients with recurrent bacterial respiratory tract infections / A. Lieke, M. Sanders, J. G. J. vdW // *J Infect Dis.* – 1994. – Vol. 170. – P. 854–861.
46. Mannose-binding lectin gene polymorphism is a modulating factor in repeated respiratory infections / K. Gomi, Y. Tokue, T. Kobayashi [et al.] // *Chest.* – 2004. – Vol. 126, № 1. – P. 95–99.
47. Mannose binding protein gene mutations associated with unusual and severe infections in adults / JA. Summerfield, S. Ryder, M. Sumiya [et al.] // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345, № 8954. – P. 886–889.
48. MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case-control study / S. Roy, K. Knox, S. Segal [et al.] // *Lancet.* – 2002; – Vol. 359, № 9317. – P. 1569–1573.
49. Meningococcal disease and polymorphism of FcyRIIa (CD32) in late complement component-deficient individuals / AE. Platonov, EJ. Kuijper, IV. Vershinina [et al.] // *Clin Exp Immunol.* – 1998. – Vol. 111, № 1. – P. 97–101.
50. Pirmohamed M. Cytochrome P450 enzyme polymorphisms and adverse drugreactions / M. Pirmohamed, B. K. Park // *Toxicol.* – 2003. – № 192. – P. 23–32.
51. Polymorphisms in toll-like receptor 4 and the systemic inflammatory response syndrome / NJ. Child, IA. Yang, MC. Pulletz [et al.] // *Biochem Soc Trans.* – 2003. – Vol. 31, № 3. – P. 652–653.
52. Pol W. IgG receptor polymorphisms: risk factors for disease / W. Pol, JG. Winkel // *Immunogenetics.* – 1998. – Vol. 48, № 3. – P. 222–232.
53. Regulation of the Arabidopsis transcriptome by oxidative stress / R. Desican, S. A-H-Mackerness, J. T. Hancock [et al.] // *Plant Physiol.* – 2001. – V. 127. – P. 159–172.
54. Relevance of Fey receptor and interleukin-10 polymorphisms for meningococcal disease / WL. Pol, TW. Huizinga, G. Vidarsson [et al.] // *J Infect Dis.* – 2001. – Vol. 184, № 12. – P. 1548–1555.
55. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with Gram-negative septic shock / E. Lorenz, JP. Mira, KL. Frees [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2002. – Vol. 162, № 9. – P. 1028–1032.
56. Pison U. BJ. The adult respiratory distress syndrome: pathophysiological concepts related to the pulmonary surfactant system. In Robertson BTH, ed. *Surfactant Therapy for Lung Disease* / U. BJ. Pison, S. Pietschmann. – New York : Marcel Dekker, 1995. – P. 167–197.
57. Pulmonary surfactant proteins A and D recognize lipid ligands on *Mycoplasma pneumoniae* and markedly augment the innate immune response to the organism / H. Chiba, S. Pattanajitvilai, H. Mitsuzawa [et al.] // *Chest.* – 2003. – Vol. 123, № 3 Suppl. – P. 426S.
58. *Proteus mirabilis* glutathione S-transferase B 1-1 is involved in protective mechanisms against oxidative and chemical stress / N. Allocati, B. Favaloro, M. Masulli [et al.] // *Biochem. J.* – 2003. – V. 373. – P. 305–311.
59. Sattler R. Molecular mechanisms of calcium-dependent excitotoxicity / R. Sattler, M. Tymianski // *J Mol Med.* – 2000. – Vol. 78, № 1. – P. 3–13.

60. Surfactant protein-B-deficient mice are susceptible to hyperoxic lung injury / K. Tokieda, HS. Iwamoto, C. Bachurski [et al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 1999. – Vol. 21, № 4. – P. 463–472.
61. Single nucleotide polymorphism seeking long term association with complex disease / BW. Kirk, M. Feinsod, R. Favis [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 2002. – Vol. 30, № 15. – P. 3295–3311.
62. Shi MM. Enabling large-scale pharmacogenetic studies by high-throughput mutation detection and genotyping technologies / MM. Shi // *Clin Chem* – 2001. – Vol. 47, № 2. – P. 164–172.
63. Smith I. FcyRIIa and FcyRIIIb polymorphisms were not associated with meningococcal disease in Western Norway / I. Smith, C. Vedeler, A. Halstensen // *Epidemiol Infect.* – 2003. – Vol. 130, № 2. – P. 193–199.
64. Sorge NM. FcyR polymorphisms: implications for function, disease susceptibility and immunotherapy / NM. Sorge, WL. Pol, JG. Winkel // *Tissue Antigens* – 2003. – Vol. 61, № 3. – P. 189–202.
65. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome / TJ. Gregory, WJ. Longmore, MA. Moxley [et al.] // *J Clin Invest* – 1991. – Vol. 88, № 6. – P. 1976–1981.
66. Surfactant protein A (SP-A) is decreased in acute parenchymal lung injury associated with polytrauma / U. Pison, U. Obertacke, W. Seeger [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 1992. – Vol. 22, № 11. – P. 712–718.
67. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans / NC. Arbour, E. Lorenz, BC. Schutte [et al.] // *Nat Genet.* – 2000. – Vol. 25, № 2. – P. 187– 191.
68. Targeted disruption of the surfactant protein B gene disrupts surfactant homeostasis, causing respiratory failure in newborn mice / JC. Clark, SE. Wert, CJ. Bachurski [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1995. – Vol. 92, № 17. – P. 7794–7798.
69. Turner MW. Mannose-binding lectin (MBL) in health and disease / MW. Turner // *Immunobiology.* – 1998. – Vol. 199, № 2. – P. 327–339.
70. TLR4 gene variants modify endotoxin effects on asthma / M. Werner, R. Topp, K. Wimmer [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2003. – Vol. 112, № 2. – P. 323–330.
71. Variation in the tumor necrosis factor- $\alpha$  gene promoter region may be associated with death from meningococcal disease/ S. Nadel, MJ. Newport, R. Booy [et al.] // *J Infect Dis.* – 1996. – Vol. 174, № 4. – P. 878–880.
72. Vesell ES. Pharmacogenetic perspectives gained from twin and family studies / ES. Vesell // *Pharmacol Ther.* – 1989. – Vol. 41, № 3. – P. 535–552.

Резюме

#### РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДЕТЕРМИНАНТЫ В РАЗВИТИИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ

В. И. Похилько

По данным литературы проведен анализ роли генетического полиморфизма в развитии патологических состояний у детей и необходимость генетического тестирования с целью предупреждения развития заболеваний в будущем и разработки путей их ранней профилактики. На основании собственных экспериментальных и клинических исследований осуществлен анализ генетической детерминанты генов *GSTT1* и *GSTM1* у новорожденных, которые перенесли асфиксию.

**Ключевые слова:** новорожденные, асфиксия, полиморфизм генов, заболеваемость, цитокины.

Статья надійшла 3.02.2011 р.

#### THE ROLE OF GENETIC DETERMINANT IN THE DEVELOPMENT OF CRITICAL CONDITIONS IN INFANTS

V. I. Pokhylko

On the basis of professional literature data, the paper provides an analysis of the role of genetic polyformism in the development of pathological conditions in infants and a substantiation of the necessity of genetic testing with the purpose of preventing future illnesses and developing ways of early diagnosing thereof. On the basis of own experimental and clinical research, an analysis was conducted of the genetic determinant of *GSTT1* and *GSTM1* genes in newborns with asphyxia.

**Key words:** newborns, asphyxia, gene polyformism, morbidity, cytokines.

УДК: [616.24:616.5-001.17A]-092

Т.А. Сухомлин, Л.І. Петухайло  
ВІДІЗ України, Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

#### ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ УШКОДЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ ПРИ ОПІКОВІЙ ХВОРОБИ

Стаття присвячена актуальній проблемі комбустіології – вивченню впливу опікової хвороби на дихальну систему. Проведено аналіз сучасної літератури вітчизняних та закордонних авторів та представлені основні механізми ушкодження легень при опіковій хворобі.

**Ключові слова:** легені, опікова хвороба, сурфактант, гіпоксія, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, протеоліз.

Опікова хвороба та різноманітні ушкодження органів і систем організму, до яких вона призводить, є однією з актуальних проблем сучасної медицини. За даними ВООЗ, частота опіків серед усіх видів травм складає від 2% до