

ПЕДІАТРІЯ

The ECG analysis revealed a nomotopic (79%) and heterotopic (at 8,5%) cardiac arrhythmias, the electric impulse blockade (78%), changed repolarization phase (70%) and the QT interval prolongation (8%), that indicated the presence of metabolic disorders. 54% of children with CGD had unstable blood pressure, 9% had labile arterial hypertension (AH), 4% had a stable hypertension.

Conclusions. The revealed psychoautonomic and metabolic disorders in children with CGD require applying the complex metabolic drugs in the treatment code, as they normalize energetic processes, vascular tonus, the electrophysiological function of cells, inhibitory and excitation process, stress resistance. Nowadays there is a sufficient evidence base for the effective and safe usage of Magne B6 in children.

Key words: chronic gastroduodenitis, psychoautonomic disorders, metabolic therapy, children.

Відомості про автора:

Солдатова Оксана Володимирівна - к.м.н., асистент кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Копилівська 1/7.

УДК 543.272.3:575.113 4:616.211-008.4-053.2:504.054:614.87

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2015

**Є. І. Степанова, І. Є. Колпаков, В. Г. Кондрашова,
В.Ю. Вдовенко, О. М. Литвинець, О.О. Скварська,
В.М. Зигало**

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ NO-СИНТАЗИ, ЯК ФАКТОР РИЗИКУ В РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ СИСТЕМИ ДИХАННЯ ТА ВЕГЕТАТИВОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ-МЕШКАНЦІВ РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЙ

**ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини
НАМН України»**

Вступ. Індивідуалізація універсальних механізмів захисту та ушкодження визначається переважно генетичними варіаціями певних генів (алельним поліморфізмом). Алельний поліморфізм визначає, в одних випадках, стійкість індивідуума до певного захворювання, а в інших, схильність до виникнення патології, в тому числі серцево-судинної, органів дихання, вегетативної дисрегуляції тощо.

Мета. Дослідити роль поліморфізму генів e-NOS у розвитку ендотеліальної дисфункції, функціональних розладів системи дихання та вегетативної нервової системи у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій.

Матеріали та методи. Для визначення можливих асоціативних зв'язків поліморфізму гену eNOS з показниками, що характеризують функціональний стан ендотелію, бронхолегеневої та вегетативної нервової систем проведено обстеження 150 дітей, з них основну групу складала 101 дитина-мешканець радіоактивно забруднених територій. Контрольна група складалася з 49 практично здорових дітей, які проживали в «чистих» щодо радіоактивного забруднення регіонах і не належали до постраждалих внаслідок Чорнобильської аварії контингентів. Проводили молекулярно-генетичне дослідження з визначенням поліморфізму в 4-му інтроні гену e-NOS. Дослідження вентиляційної спроможності легенів проводили за допомогою

методу пневмотахографії. Для реєстрації ендотеліязалежної реакції судинного русла на зміни умов кровопостачання використовували термографічний спосіб. Визначення рівнів азотистих сполук (NO₂- та NO₃-) проводили за стандартною методикою з використанням реактиву Грісса. Стан вегетативної нервової системи вивчався за допомогою аналізу варіабельності серцевого ритму (кардіоінтервалографія) у поєднанні з активною кліноортогностатичною пробою.

Результати. Діти основної групи за частотою поліморфних 4a/4b генотипів та алелів гену eNOS не відрізнялися від контролю та даних літератури. У дітей основної групи з генотипом 4a/4b у порівнянні з дітьми, які мали генотип 4b/4b, відмічалася збільшення тривалості відновлення кровообігу до вихідного рівня після оклюзійної проби; спостерігалася зниження вмісту нітриту в сироватці крові; зменшення інтегральних показників еластичності і розтяжності легеневої тканини, прохідності дихальних шляхів; у 1,5 рази частіше реєструвалися ознаки бронхоспазму. Особливостями вегетативної реактивності і вегетативного забезпечення діяльності при генотипі 4a / 4b у порівнянні з генотипом 4b / 4b у дітей основної групи були підвищена частота варіантів реагування на функціональне навантаження з недостатнім підключенням (швидким виснаженням) симпатоадріналової системи і знижена частота варіантів реагування з надмірним її підключенням.

Висновки. Зміни ендотеліязалежної реакції судин на оклюзійну пробу (затримка відновлення кровообігу) та зниження рівня нітриту у сироватці крові у носіїв алелю а при генотипі 4a / 4b, особливо у дітей, які проживають у несприятливих екологічних умовах, надає підстави віднести їх до групи ризику з розвитку ендотеліальної дисфункції, а функціональні порушення системи дихання та вегетативної нервової системи розглядати як одні з її проявів.

Ключові слова: діти, Чорнобильська катастрофа, радіоактивно забруднені території, поліморфізм гену eNOS, ендотеліальна дисфункція, оксид азоту, система дихання, вегетативна нервова система

Вступ. Дослідженнями останніх років доведено, що ймовірність розвитку та важкість перебігу бронхолегеневих і серцево-судинних захворювань, а також переважної більшості іншої мультифакторіальної патології значною мірою залежить від генотипу хворого, що визначає функціональну дієздатність тих чи інших ендогенних ферментативних систем. У відповідь на дію екзогенних факторів в організмі людини одночасно розгортаються дві програми, а саме, компенсаторні реакції, з одного боку, та патологічні, з іншого. Індивідуалізація універсальних механізмів захисту та ушкодження визначається переважно генетичними варіаціями певних генів (алельним поліморфізмом). Алельний поліморфізм визначає, в одних випадках, стійкість індивідуума до певного захворювання, а в інших, схильність до виникнення патології, в тому числі серцево-судинної, органів дихання, вегетативної дизрегуляції тощо [1]. У регуляції продукції оксиду азоту ендотеліальними клітинами важлива роль належить ендотеліальній синтазі NO – eNOS [1]. Ендотеліальна синтаза оксиду азоту є продуктом гену eNOS, який розташований на хромосомі 7 (7q35-36), має розміри 21 т.п.н. і кодує білок з молекулярної масою 135 кД, що складається з 1203 амінокислот [2].

На теперішній час описані поліморфні варіанти гену eNOS у різних областях гену, у тому числі, у 4 інтроні – eNOS 4a / 4b VNTR-поліморфізм, дослідженням якого приділяється все більше уваги. Хоча поліморфізм інтрону 4, представлений двома алелями (4a / 4b), не є структурним, отримані наукові дані, які вказують на біологічну і функціональну роль поліморфних варіантів в некодуючих регіонах, що відкриває нові можливості досліджень патогенезу багатьох захворювань [2].

Існує ряд робіт, присвячених вивченню ролі поліморфізму генів NO-синтази в розвитку бронхолегеневої та серцево-судинної патології в дорослій популяції [3, 4], проте їх число стосовно дитячої популяції невелике, а у дітей, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях такі дослідження взагалі не проводилися. Не вивчалася роль поліморфізму генів eNOS в розвитку вегетативної дисрегуляції у цього контингенту дітей. В той же час тривале динамічне спостереження за дітьми, які постійно мешкають на радіоактивно забруднених територіях свідчить про високу частоту у них розладів вегетативної регуляції

Мета. Дослідити роль поліморфізму генів e-NOS у розвитку ендотеліальної дисфункції, функціональних розладів системи дихання та вегетативної нервової системи у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій.

Матеріали та методи. Для визначення можливих асоціативних зв'язків поліморфізму гену eNOS з показниками, що характеризують функціональний стан ендотелію, бронхолегеневої та вегетативної нервової систем проведено обстеження 150 дітей, з них основну групу складала 101 дитина-мешканець радіоактивно забруднених територій. Контрольна група складалася з 49 практично здорових дітей, які проживали в «чистих» щодо радіоактивного забруднення регіонах і не належали до постраждалих внаслідок Чорнобильської аварії контингентів. Проводили молекулярно-генетичне дослідження з визначенням поліморфізму в 4-му інтроні гену e-NOS [2]. Дослідження вентиляційної спроможності легенів проводили за допомогою методу пневмотахографії за даними аналізу петлі «потік – об'єм» на пневмотахографі автоматизованому ПТА-01 вітчизняного виробництва (НТП «ПОИСК»). Належні величини показників, а також їх співвідношення з вимірними, автоматично розраховувалися в залежності від статті, віку та росту обстежуваного мікропроцесором приладу ПТА-01 згідно з рівняннями регресії [5]. Межі фізіологічних коливань, помірних та виражених патологічних змін визначали згідно з критеріями [5]. Для виявлення ранніх змін вентиляційної спроможності легенів – бронхіальної гіперреактивності (прихованого і неприхованого бронхоспазму) використовували фармакологічну інгаляційну пробу з бронхорозширюючим препаратом - сальбутамол, що впливає на β_2 – адренергічні рецептори легенів [5].

Для реєстрації ендотеліязалежної реакції судинного русла на зміни умов кровопостачання використовували термографічний спосіб. Для цього застосовували Індикатор ендотеліальної реактивності IEP-3 вітчизняного виробництва (ДП «НОРТ»). Відповідно до результатів термографічного дослідження кожного пацієнта на міліметровому папері креслили криву постоклюзійної гіперемії за якою визначили ряд показників [6]. Вміст ^{137}Cs в організмі дітей визначали за допомогою лічильника випромінювання людини Скриннер-3М. Рівень інкорпорованого цезію коливався від 269 до 6253 Бк.

Визначення рівнів азотистих сполук (NO^2 та NO^3) проводили за стандартною методикою з використанням реактиву Грісса. Відновлення нітрату до нітриту проводили металічним цинком в розчині оцтової кислоти. Іони NO_2^- виявляли діазореакцією з реактивом Грісса, з подальшим колориметричним визначенням азоз'єднання рожевого кольору. Розрахунок кількості нітрат-іонів проводили за різницею сумарної кількості нітрат- і нітрит-іонів та кількості нітрит-іонів. Кількість нітриту та нітрату розраховували в мкмоль/л за калібрувальним графіком згідно з методикою визначення [7]. Стан вегетативної нервової

системи вивчався за допомогою аналізу варіабельності серцевого ритму (кардіоінтервалографія) у поєднанні з активною кліноортостатичною пробою (КОП). Аналіз показників вегетативної регуляції серцевого ритму в кліно-положенні дозволяє оцінити вихідний вегетативний тонус, а в ортостазі – вегетативну реактивність на функціональне навантаження і вегетативне забезпечення діяльності [8].

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програмне забезпечення Microsoft® Excel 2002, StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system), version 10 www.statsoft.com та SAS® 9.3 Foundation for Microsoft® Windows® (2013).

Результати та їх обговорення. Результати дослідження показали, що серед дітей основної групи 4b/4b генотип виявлявся у 67 (66,3 %), 4a/4b – у 34 (33,7 %) дітей, а серед дітей контрольної групи, відповідно, – у 34 (69,4 %) та у 12 (24,5 %). Генотип 4a/4a реєструвався зрідка. Він зареєстрований усього у 3 дітей контрольної групи (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл поліморфних и 4a / 4a, 4a / 4b, 4b / 4b генотипів гена eNOS у дітей основної та контрольної груп (абс., %)

Група	Генотип		
	4a / 4a	4a / 4b	4b / 4b
Основна, n=101	–	34 (33,7)	67 (66,3)
Контрольна, n=49	3 (6,1)	12 (24,5)	34 (69,4)

Отже, діти основної та контрольної груп за частотою генотипів 4a / 4b та 4b / 4b не відрізнялися, $p > 0,05$. Що стосується генотипу 4a / 4a, то для визначення його частоти необхідним є більший об'єм вибірки, оскільки цей генотип у європейської популяції зустрічається зрідка [9]. Далі нами визначена частота алелів міністателітів eNOS 4a / 4b гену NOS3 в основній та контрольній групах (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл алелів 4a і 4b гена eNOS у дітей основної та контрольної груп (абс., %)

Група	Алель	
	4a	4b
Основна, n=101	34 (16,8)	168 (83,2)
Контрольна, n=49	18 (18,4)	80 (81,6)
Всього, n=150	52 (17,3)	248 (82,7)

Як видно із таблиці 2 співвідношення алелів 4a / 4b в основній і контрольній групах було практично однаковим і складало відповідно 0,202 та 0,225 ($p > 0,05$). Враховуючи невелику кількість дітей-носіїв двох алелів а, для подальшого аналізу вони були об'єднані з групою дітей, які мали 4a/4b генотип. Ми перевірили відповідність співвідношення частот алелів і генотипів поліморфних варіантів 4a/4b гена eNOS закону Харді-Вайнберга. Різниця між

ПЕДІАТРИЯ

очікуваними і спостережуваними частотами генотипів виявилася статистично не значимою. Таким чином, серед дітей як основної, так і контрольної груп алель 4b гена eNOS зустрічався значно частіше, ніж алель з 4 повторами.

Порівняльний аналіз отриманих нами даних з літературними показав, що за частотою поліморфних генотипів 4a / 4b та алелів a та b гена eNOS, вони суттєво не відрізнялися від результатів досліджень інших авторів. Так, у дітей Санкт-Петербурга генотип 4a / 4a рееструвався у 5,6 %; 4a / 4b – у 31,7 %; 4b / 4b – у 62,7 %; алелі a та b мали, відповідно: 21,5 % та 78,5 % дітей. В європейській популяції розподіл частот алелів a та b в складав: 4b / 4b – 41,0 %; 4a / 4b – 46,1 %; 4a / 4a – 12,9 % [9]. Для визначення особливостей ендотелійзалежної реакції судин у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій та дітей контрольної групи з поліморфними генотипами 4a / 4b та 4b / 4b гена eNOS досліджено термографічний показник тривалості періоду відновлення кровообігу до вихідного рівня після оклюзійної проби (ТПв). За даними ряду авторів [6, 10] цей показник вважається достатньо інформативним для оцінки секреторної активності ендотеліальних клітин у відношенні продукції вазодиліаторних речовин.

Отримані результати, вказують на те, що у дітей основної групи при генотипі 4a/4b відмічалось збільшення ТПв ($3,67 \pm 0,25$) хв у порівнянні з дітьми, які мали генотип 4b/4b ($3,00 \pm 0,21$) хв, $p < 0,05$. За даними кореляційного аналізу виявлено прямий кореляційний зв'язок між носійством алелю a та (ТПв), $r = 0,35491$ ($p < 0,008$). Аналогічна тенденція спостерігалася і у дітей контрольної групи, проте статистично значимого рівня вона не досягала. Слід також відмітити, що у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій відмічалось подовження ТПв у порівнянні з дітьми контрольної групи, як при генотипі 4b / 4b – ($3,00 \pm 0,21$) хв. та ($2,04 \pm 0,22$) хв., ($p < 0,05$), так і при генотипі 4a / 4b – ($3,67 \pm 0,25$) хв. та ($2,34 \pm 0,23$) хв., ($p < 0,05$). Виходячи з отриманих даних, до групи ризику з розвитку ендотеліальної дисфункції можна віднести дітей – носіїв алелю a гену eNOS особливо при проживанні їх у несприятливих екологічних умовах.

Серед стабільних метаболітів оксиду азоту найбільш інформативним показником NO-синтазної активності ендотелію є рівень нітрату у сироватці крові, зниження якого вказує на пригнічення активності eNOS [9]. Дослідження вмісту нітрату у сироватці крові показало, що у дітей основної групи з генотипом 4a / 4b він був нижчий ($5,53 \pm 0,26$) мкмоль/л у порівнянні з дітьми, які мали генотип 4b / 4b ($6,99 \pm 0,38$) мкмоль/л, $p < 0,01$. Подібні відмінності спостерігалися і у дітей контрольної групи. Так, при 4b / 4b генотипі вміст нітрату складав ($8,87 \pm 0,81$) мкмоль/л, тоді як при генотипі 4a / 4b– ($7,11 \pm 1,10$) мкмоль/л. Проте статистично значимого рівня різниці цих показників не досягала, $p > 0,05$. Що стосується рівню нітрату та суми метаболітів NO (нітрит + нітрат), то у дітей як з генотипом 4a / 4b, так і з генотипом 4b / 4b, статистичних відмінностей не встановлено. Відомо, що зниження продукції оксиду азоту ендотеліальними клітинами супроводжується порушеннями функції дихальної системи з розвитком бронхоспазму [11]. Враховуючи більш тривалий період відновлення кровообігу після оклюзії та нижчий рівень нітрату у носіїв алелю a, ми вважали за доцільне проаналізувати частоту порушень вентиляційної спроможності легенів у дітей з поліморфними 4a / 4b генотипами гену ендотеліальної синтази оксиду азоту. Середні

показники вентиляційної спроможності легенів як при генотипі (4a / 4b), так і генотипі (4b / 4b) в основній та контрольній групах, перебували в межах фізіологічних коливань [5]. Проте у дітей основної групи при генотипі 4a / 4b визначалося зменшення показника еластичності і розтяжності легеневої тканини – співвідношення форсованої життєвої ємності легенів з належною (ФЖЄЛ / НФЖЄЛ) в порівнянні з дітьми, які мали генотип 4b / 4b - відповідно (90,5 ± 2,1) % і (96,7 ± 1,8) %, $p < 0,05$; мало місце також зниження інтегрального показника прохідності дихальних шляхів – співвідношення об'єму форсованого видиху за першу секунду з належним ОФВ1 / НОФВ1 – відповідно (93,3 ± 2,8)% і (100,8 ± 2,1)%, $p < 0,05$. За даними кореляційного аналізу виявлено зворотний кореляційний зв'язок між носійством алелю а та величиною показника ФЖЄЛ / НФЖЄЛ, $r = -0,2590$ ($p < 0,05$), і показника ОФВ1 / НОФВ1, $r = -0,2627$ ($p < 0,05$). Аналогічна тенденція спостерігалася і у дітей контрольної групи, проте відмінності не були достовірними.

Слід зазначити, що у дітей- мешканців радіоактивно забруднених територій спостерігалася тенденція до зниження показників вентиляційної спроможності легенів в порівнянні з дітьми контрольної групи, як при генотипі 4a / 4b, так і при генотипі 4b / 4b. Отримані результати свідчать про те, що ознаки прихованого бронхоспазму виявлялися у 66,70 % дітей з 4a / 4b генотипом і у 44,12 % дітей з 4b / 4b генотипом ($p < 0,05$), тобто бронхіальна реактивність у носіїв алелю а зустрічалася в 1,5 рази частіше, ніж у дітей з 4b / 4b генотипом. Результати дослідження вегетативної регуляції серцевого ритму в стані відносного фізіологічного спокою у дітей- мешканців радіоактивно-забруднених територій в залежності від різних варіантів поліморфізму 4-го інтрону гена eNOS свідчать про відсутність достовірних відмінностей як у дітей основної так і контрольної груп.

Особливостями вегетативної реактивності і вегетативного забезпечення діяльності при генотипі 4a / 4b у порівнянні з генотипом 4b / 4b у дітей основної групи були підвищена частота варіантів реагування на функціональне навантаження з недостатнім підключенням (швидким виснаженням) симпатoadріналової системи і знижена частота варіантів реагування з надмірним її підключенням. Так частота асимпатикотонічного варіанту вегетативної реактивності в основній групі при генотипі 4a / 4b була достовірно більша ніж при генотипі 4b / 4b, а саме 26,47 і 11,29 %, $p < 0,05$, а частота гіперсимпатикотонічного варіанту вегетативного забезпечення діяльності – менша, (відповідно - 2,94 % і 9,68 %, $p < 0,05$). У дітей контрольної групи при генотипах 4a / 4b і 4b / 4b достовірні відмінності частоти варіантів вегетативної реактивності і вегетативного забезпечення діяльності не відмічались. Отже, результати проведених досліджень вказують на те, що дітей – носіїв алелю а можна віднести до групи ризику з розвитку ендотеліальної дисфункції, особливо при проживанні в екологічно несприятливих умовах, а функціональні порушення системи дихання та вегетативної нервової системи розглядати як одні з її проявів.

Висновки. Групи дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій і дітей, які проживають в «чистих» у відношенні радіоактивного забруднення регіонах (контрольна група) за частотою поліморфних 4a / 4b і 4b / 4b генотипів і алелів гену eNOS достовірно не відрізнялися. У дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій з генотипом 4a / 4b у порівнянні з дітьми, які мали генотип 4b / 4b відмічалася збільшення термографічного

показника тривалості періоду відновлення кровообігу до вихідного рівня після оклюзійної проби; спостерігалось зниження вмісту нітриту в сироватці крові; зменшення інтегральних показників бронхіальної прохідності та еластичності легеневої тканини; у 1,5 рази частіше реєструвалися ознаки прихованого бронхоспазму; частіше виявлялися варіанти реагування на функціональне навантаження з недостатнім підключенням симпатоадреналової системи. У дітей контрольної групи визначалися аналогічні тенденції, проте вони були менш виразними, ніж у дітей – мешканців радіоактивно забруднених територій. Зміни ендотеліязалежної реакції судин на оклюзійну пробу (затримка відновлення кровообігу) та зниження рівня нітриту у сироватці крові у носіїв алелю а, особливо у дітей, які проживають у несприятливих екологічних умовах, надає підстави віднести їх до групи ризику з розвитку ендотеліальної дисфункції, а функціональні порушення системи дихання та вегетативної нервової системи розглядати як одні з її проявів.

Література

1. Досенко В.Є., Загорій В.Ю., Мойбенко О.О., Пархоменко О.М. Патофізіологічні аспекти генетичного поліморфізму ендотеліальної NO-синтази // Фізіол. журн. – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 86–102.
2. Miyahara, K. Cloning and structural characterization of the human endothelial nitric-oxide-synthase gene [Text] / K. Miyahara, T. Kawamoto, K. Sase // Eur. J. Biochem. – 1994. – Vol.1 (223). – P. 719–26.
3. Досенко В. Є. Роль алельного поліморфізму генів ендотеліальної NO-синтази та протеасоми в патогенезі серцево-судинних захворювань: молекулярно-генетичні аспекти: автореф. ... дис. д-ра мед. наук: 14.03.04 / Досенко В. Є.; Інститут фізіології ім О.О. Богомольця НАН України. – К., 2006. – 44 с.
4. Pereira TV, Rudnicki M, Cheung BM, Baum L, Yamada Y, Oliveira PS et al. Three endothelial nitric oxide (NOS3) gene polymorphisms in hypertensive and normotensive individuals: meta-analysis of 53 studies reveals evidence of publication bias. // J. Hypertens. – 2007. -№ 25(9). – P. 1763-74.
5. Савельев, Б.П. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков: Руководство для врачей [Текст] / Б.П. Савельев, И.С. Ширяева – М.: Медицина, 2001. – 231 с.
6. Березовський, В. Я. Реактивна гіперемія, як показник якості функціонування ендотелію [Текст] / В. Я. Березовський, О. Д. Динник, І. Г. Літовка // Медична гідрологія та реабілітація. – 2006. – Т.6, № 1. – С. 4–11.
7. Победьонна, Г. П. Роль змін показників перекисного окислення ліпі-дів, ферментів антиоксидантного захисту та метаболітів оксиду азоту у формуванні системного окислювального стресу у хворих із загостренням бронхіальної астми [Текст] / Г. П. Победьонна // Лік. справа (Врач. дело). – 2005. – № 5–6. – С. 36–40.
8. Баевский Р. М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. - М.: Медицина, 1984. – 296 с.
9. Wang, X. L. Endothelial nitric oxide synthase gene sequence variations and vascular disease [Text] / X.L.Wang, J. Wang // Molecular genetics and metabolism. – 2000. – Vol. 70. – P. 241–251.
10. Максимович, Н. А. Современные подходы к скрининговой диагностике дисфункции эндотелия у детей с вегетативными расстройствами: результаты дискриминантного и кластерного анализа [Текст] / Н. А. Максимович // Профилактическая медицина. – 2011. – № 5. – С. 27–29.

11. Поляков, В. В. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой [Текст] / В. В. Поляков, А. С. Сенаторова // Міжнародний медичний журнал. – 2012. – Том 18, № 2. – С. 32–36.

*Е. И. Степанова, И. Е. Колпаков, В. Г. Кондрашова,
В.Ю. Вдовенко, А. Н. Литвинец, А.А. Скварская, В.М. Зигало*

Полиморфизм генов NO-синтазы, как фактор риска в развитии эндотелиальной дисфункции, функциональных расстройств системы дыхания и вегетативной нервной системы у детей, проживающих на радиоактивно загрязненных территориях

**ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины
НАМН Украины»**

Вступление. Индивидуализация универсальных механизмов защиты и повреждения определяется преимущественно генетическими вариациями определенных генов (аллельным полиморфизмом). Аллельный полиморфизм определяет, в одних случаях, устойчивость индивидуума к определенному заболеванию, а в других, склонность к возникновению патологии, в том числе сердечно-сосудистой, органов дыхания, вегетативной дисрегуляции и т.д.

Цель. Исследовать роль полиморфизма генов e-NOS в развитии эндотелиальной дисфункции, функциональных расстройств системы дыхания и вегетативной нервной системы у детей, проживающих на радиоактивно загрязненных территориях.

Материалы и методы. Для определения возможных ассоциативных связей полиморфизма гена eNOS с показателями, характеризующими функциональное состояние эндотелия, бронхолегочной и вегетативной нервной систем проведено обследование 150 детей, из них основную группу составила 101 ребенок, проживающий на радиоактивно загрязненных территориях. Контрольная группа состояла из 49 практически здоровых детей, проживающих в регионах «чистых» в отношении радиоактивного загрязнения и не принадлежащих к контингентам, пострадавшим вследствие Чернобыльской аварии. Проводили молекулярно-генетическое исследование с определением полиморфизма в 4-м интроне гена e-NOS. Исследование вентиляционной способности легких проводили с помощью метода пневмотахографии. Для регистрации эндотелийзависимой реакции сосудистого русла на изменения условий кровоснабжения использовали термографический метод. Определение уровней азотистых соединений (NO₂- и NO₃-) проводили по стандартной методике с использованием реактива Грисса. Состояние вегетативной нервной системы изучали с помощью анализа вариабельности сердечного ритма (кардиоинтервалографии) в сочетании с активной клиноортостатической пробой.

Результаты. Дети основной группы по частоте полиморфных 4a / 4b генотипов и аллелей гена eNOS не отличались от контроля и данных литературы. У детей основной группы с генотипом 4a / 4b по сравнению с детьми, которые имели генотип 4b / 4b, отмечалось увеличение продолжительности восстановления кровообращения до исходного уровня после окклюзионной пробы; наблюдалось снижение содержания нитрита в сыворотке крови; уменьшение интегральных показателей эластичности и растяжимости легочной ткани, проходимости дыхательных путей; в 1,5 раза чаще регистрировались признаки бронхоспазма. Особенности вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности при генотипе 4a / 4b по сравнению с генотипом 4b / 4b у детей

ПЕДІАТРІЯ

основной группы были повышена частота вариантов реагирования на функциональную нагрузку с недостаточным подключением (быстрым истощением) симпатоадреналовой системы и пониженная частота вариантов реагирования с избыточным её подключением.

Выводы. Изменения эндотелийзависимой реакции сосудов на окклюзионную пробу (задержка восстановления кровообращения) и снижение уровня нитрита в сыворотке крови у носителей аллеля а при генотипе 4а / 4b, особенно у детей, проживающих в неблагоприятных экологических условиях, дает основание отнести их к группе риска по развитию эндотелиальной дисфункции, а функциональные нарушения дыхательной и вегетативной нервной системы рассматривать как одни из ее проявлений.

Ключевые слова: дети, Чернобыльская катастрофа, радиоактивно загрязненные территории, полиморфизм гена eNOS, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, система дыхания, вегетативная нервная система

*Ye. Stepanova, I. Kolpakov, V. Kondrashova, V. Vdovenko,
O. Lytvynets, A. Skvarska, V. Zygalo*

NO-synthase gene polymorphism as a risk factor for the development of endothelial dysfunction, functional disorders of the respiratory and autonomic nervous system in children dwelling in contaminated territories

State Institution “National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”

Introduction. Individualizing the universal protective mechanisms and damage is determined mainly by genetic variations of certain genes (allelic polymorphism). Allelic polymorphism determines, in some cases, individual resistance to a certain disease, while in others, predisposition to the emergence of diseases, including cardiovascular, respiratory and autonomic deregulation etc..

Aim. To investigate the role of e-NOS gene polymorphism in the development of endothelial dysfunction, the functional disorders of the respiratory system and the autonomic nervous system in children dwelling in contaminated territories.

Materials and methods. To determine the possible associative links of eNOS gene polymorphism with indices of the functional state of the endothelium, bronchopulmonary and autonomic nervous systems there were examined 150 children, of which the main group consisted of 101 children - residents of radioactively contaminated areas. The control group consisted of 49 healthy children living in the uncontaminated areas, came to no harm in the Chernobyl accident. There were conducted molecular genetic studies to determine the polymorphism in the 4-th intron of e-NOS gene. The ventilation lung capacity was assessed with pneumotachograph. To register the endothelium bloodstream reaction to the changes in blood flow we used a thermographic method. The determination of nitrogenous compounds (NO₂- and NO₃-) levels was performed by the standard method using reagent Grissa. The autonomic nervous system state was studied by analyzing the heart rate variability (cardiointervalography) in combination with the active orthostatic test.

Results. The frequency of polymorphic 4a / 4b of genotypes and alleles of eNOS gene in the children of the main group did not differ from that in the control group and the literature data. The children of the main group with genotype 4a / 4b were observed to have the increased duration of the blood circulation management up to the baseline, a decrease in nitrite in the serum; the reduction of the integral indicators of flexibility and extensibility of the lung tissue, airway; the signs of bronchismus were registered 1.5 times more frequent after the occlusion test as compared with the children who

had a 4b / 4b genotype. The increased frequency of responses to the functional load with low connection (rapid depletion) of the sympathoadrenal system and the reduced frequency of responses with the excess connection were specific for the autonomic reactivity and autonomic activity support in 4a / 4b genotype as compared with genotype 4b / 4b in children of the main group.

Conclusion. The changes of endothelium dependent vascular response to the occlusion test (circulation management delay) and the reduced nitrite level in blood serum in the carriers of allele a in genotype 4a / 4b, especially in children dwelling in the adverse environmental conditions, give reason to refer them to the risk group dealing with endothelial dysfunction, and to consider the functional disorders of the respiratory and autonomic nervous system as its manifestations.

Key words: children, Chernobyl disaster, contaminated areas, eNOS gene polymorphism, endothelial dysfunction, nitric oxide, respiratory system, autonomic nervous system.

Відомості про авторів:

Степанова Євгенія Іванівна - д-р мед. наук, професор, зав. відділом радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології ІКР ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», м. Київ, Україна, тел.: (044) 451-27-69.

Колпаков Ігор Євгенович - д-р. мед. наук, провідний науковий співробітник відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології ІКР ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії наук України», м. Київ, Україна, тел.: (044) 451-82-30.

Кондрашова Валентина Григорівна - к. мед. наук, провідний науковий співробітник відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології ІКР ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії наук України», м. Київ, Україна, тел.: (044) 451-82-30.

Вдовенко Віталій Юрійович - к. мед. наук, провідний науковий співробітник відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології ІКР ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії наук України», м. Київ, Україна, тел.: (044) 451-82-30.

Литвинець Оксана Михайлівна - науковий співробітник відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології ІКР ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії наук України», м. Київ, Україна, тел.: (044) 451-82-59.

Скварська Олена Олександрівна - к. мед. наук, старший науковий співробітник відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології ІКР ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії наук України», м. Київ, Україна, тел.: (044) 451-82-30.

Зигало Віктор Миколаєвич - кліничний ординатор відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології ІКР ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії наук України», м. Київ, Україна, тел.: (044) 406-64-46.