

УДК 575:616.37-008.64-002-036

ЗМІНИ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ КРОВІ, АСОЦІЙОВАНІ З РЕПРОДУКТИВНИМИ ВТРАТАМИ, ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

© Т. Д. Алієва

У статті наведено результати обстеження жінок з репродуктивними втратами в анамнезі, проведеного в межах медико-генетичного консультування, для з'ясування ролі змін гетерохроматину (хромосомного поліморфізму) і особливостей фолатного обміну в жінок з репродуктивними втратами. Превентивна стратегія щодо репродуктивних втрат має передбачати своєчасну діагностику та корекцію порушень фолатного циклу, що є визначальною складовою персоналізованої первинної профілактики порушень репродуктивної функції сім'ї в сучасній українській популяції

Ключові слова: репродуктивні втрати, гетерохроматин, фолатний цикл, амінокислоти, біохімічне дослідження крові, профілактика

The results of examination of women with reproductive losses (RL) in anamnesis, realized within medical-genetic consultation for explanation of the role of changes of heterochromatin (chromosome polymorphism) and the features of folate metabolism in women with RL with the perspective of individualization of preconception support on the base of determination of character of causal relation between these phenomena, were presented in the article.

Aim of research: specification of the role of chromosome polymorphism and changes of amino acid composition of blood in women as the possible markers of high risk of RL.

Material and methods: two groups of women were examined: I – 154 observations with obstetric anamnesis, complicated with RL and II – 32 practically healthy women with non-complicated reproductive anamnesis, who underwent preconception prophylaxis before planning of pregnancy. The genealogical anamnesis, features of the state of internal organs, genitals were studied. The special studies included cytogenetic analysis, determination of the level of free sulfur-containing amino acids (methionine, cystine, cysteine, taurine) by the method of highly effective liquid chromatography.

Results: The frequency of structural changes of chromosomes in women with RL is 36,4 %. The types of slight chromosome anomalies in 3,9 % was the carriage of extremal variants of C-polymorphism; in 18,8 % – polymorphism of adjacent districts of chromosomes 13, 14, 15, 17, 21, 22; in 1,9 % – increased size of centromere heterochromatin in chromosome; in isolated cases – the increase of linear sizes of heterochromatin districts of 9 chromosome and combination of polymorphism of adjacent districts of 15 chromosomes. In 7,1 % of cases polymorphism of adjacent districts of 21 chromosome was detected. The statistical connection between the carriage of chromosome and gene polymorphism in women with RL in anamnesis was detected. The significant difference between the main and control groups was detected only for methionine among sulfur-containing amino acids. Hyperhomocysteinemia was detected in 71,9 % of women of the main group.

Conclusions: Preventive strategy as to reproductive losses must provide the timely diagnostics and correction of disorders of folate cycle that is determinative component of personalized primary prophylaxis of the disorder of reproductive function of family in the modern Ukrainian population

Keywords: reproductive losses, heterochromatin, folate cycle, amino acids, biochemical study of blood, prophylaxis

1. Вступ

Роль генетичних чинників в походженні репродуктивних втрат (РВ) в їх широкому сенсі (ранніх і пізніх мимовільних абортів, перинатальної і малюкової смертності, позаматкової і «завмерлої» вагітності) є загально визнаним фактом. Сучасні уявлення про спадковий генез порушень репродуктивної функції взагалі й РВ, зокрема, включає широкий спектр генетичних мутацій і хромосомних аномалій, пов'язаних безпосередньо з якістю спадкового матеріалу, генетичними чинниками схильності, які при негативних впливах оточуючого середовища обумовлюють розвиток низки патологічних станів (ендокринопатії, тромбофілії, імунні дисфункції тощо), що позначаються на настанні й перебігу вагітності, внутрішньоутробному розвитку дитини, ефекти епігенетичної мінливості [1–4].

Принциповою відмінністю РВ від показників загальної смертності населення є вплив на потенційну демографію, адже ненароджені діти й померлі немовляти є непоправною втратою людського потенціалу популяції, а отже, її трудового, інтелектуального, репродуктивного ресурсу в майбутньому поколінні. Покращення цього проблемного питання спонукає, зокрема, визначитися з роллю наявності у матері змін гетерохроматину (хромосомного поліморфізму), дефіциту ферментів фолатного циклу (*MTHFR* і *MTRR*) та порушень обміну сірковмісних амінокислот, і на цій основі конкретизувати індивідуальні заходи щодо профілактики РВ [5]. В цьому ми вважаємо дійовий інструмент зниження частоти РВ, передусім, на регіональному рівні, що стало цільовим завданням даного дослідження, дозволило визначити його мету.

2. Обґрунтування дослідження

На теперішній час залишається «слабкою ланкою» індивідуалізація/персоніфікація заходів з профілактики РВ, що значною мірою обумовлено недосконалістю підходів до забезпечення участі самого пацієнта в лікувально-діагностичному процесі. Разом з тим, в цьому є неодмінна умова успіху попереджувальної/превентивної стратегії в системі охорони здоров'я в сучасному світі, де пацієнт – учасник медичного сервісу, його інформують, навчають, допомагають у виборі (відповідно до концепції 4P Medicine).

Перспективу наближення до індивідуалізації заходів профілактики РВ нам вважалося логічним пов'язати з уточненням ролі наявності в жінки змін гетерохроматину (хромосомного поліморфізму) і особливостей фолатного обміну, визначення характеру причинно-наслідкового зв'язку між цими явищами. Розвиток сучасних методів дослідження дозволив істотно розширити уявлення про спадковий генез порушень репродуктивної функції, і, передусім, РВ [6, 7]. Генетичний компонент етіології і патогенезу РВ включає не тільки ефект генних і хромосомних мутацій, пов'язаних зі зміною безпосередньо спадкового матеріалу, а й генетичні чинники схильності, які при середовищному впливі обумовлюють розвиток цілої низки патологічних станів (ендокринопатії, тромбофілії, імунної дисфункції та ін.), які впливають на настання і перебіг вагітності, внутрішньоутробний розвиток дитини [8, 9].

Пріоритет у дослідженні епігенетичних хвороб в Україні належить Харківській школі клінічної генетики, яку очолює член-кор. НАМНУ, професор О. Я. Гречаніна. Попередні дослідження співробітників Українського інституту клінічної генетики ХНМУ довели наявність впливу екстремальних варіантів гетерохроматину на функціонування генів, активних у ембріогенезі, що в деяких випадках виявляється в множинних вроджених аномаліях і вадах розвитку. Також визначено, що порушення фолатного циклу (наявність поліморфізмів в генах *MTHFR* і *MTRR*, дефіцит фолієвої кислоти, гіпергомоцистеїнемія) можуть впливати на розвиток тромбоемболічних ускладнень під час вагітності і в постнатальному періоді [5].

3. Мета дослідження

Уточнення ролі хромосомного поліморфізму і змін амінокислотного складу крові у жінок як можливих маркерів високого ризику репродуктивних втрат.

4. Матеріали та методи

Під спостереження за поінформованою згодою і дотриманням принципів медичної етики було узято 186 жінок, які звернулися до Харківського спеціалізованого медико-генетичного центру для планування потомства. Жінки основної (I) групи, усього 154 спостереження, мали вказівки на РВ в анамнезі, і в наступному (після проведення цитогенетичного дослідження) були розподілені на дві підгрупи:

I. 1 підгрупа – 56 осіб з наявністю аномальних варіантів каріотипу;

I. 2 підгрупа – 98 жінок з нормальним каріотипом 46 XX, при 1–2 % хромосомної нестабільності.

Контрольну групу спостереження (II) склали 32 практично здорових жінки з не ускладненим репродуктивним анамнезом, які проходили прекоцепційну профілактику перед плануванням теперішньої вагітності.

Отже, критерієм розрізнення між основною і контрольною групами був обтяжений на ВР акушерський анамнез. Критерієм розрізнення підгруп в межах основної групи слугувала наявність/відсутність аномалій каріотипу.

Критеріями виключення із дослідження були інфекційний фактор з яскравими ознаками первинного внутрішньоматкового інфікування; вроджені аномалії матки; багатоплідна вагітність; екстрагенітальна патологія в стадії декомпенсації.

Усім жінкам в ході медико-генетичного консультування проводили детальну оцінку фенотипу, аналіз родоводу для забезпечення клініко-генеалогічного й синдромологічного аналізу, комплексне ультразвукове обстеження (на апаратах «Aloka SSD-260» і «Aloka SSD-630» з оцінкою внутрішніх геніталій, органів сечовивідної системи, шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи), виконували цитогенетичне та біохімічне дослідження.

В ході загально клінічного обстеження жінок на підставі стандартизованої оцінки клінічних, морфологічних, антропометричних характеристик, окремий акцент робили на ідентифікацію малих аномалій розвитку.

При вивченні генеалогічного анамнезу особливу увагу приділяли наявності порушень репродуктивної функції, вроджених аномалій, РВ, серцево-судинних, неврологічних, онкологічних захворювань у родичів I–III ступеня споріднення.

Цитогенетичне дослідження проводилося методом культивування лімфоцитів периферичної крові *in vitro*, з приготуванням препаратів метафазних хромосом із застосуванням диференціального забарвлення (*G* і *C*-методом), аналізу каріотипу (світлова мікроскопія). Хромосомні аберації враховували в добре забарвлених метафазних пластинках, у кожного пацієнта аналізували 100 метафаз. Допускали аналіз клітин з числом від 44 до 47 хромосом.

Препарати метафазних хромосом аналізували за допомогою комп'ютерних діагностичних систем аналіз-зображення CIREС з програмним забезпеченням Chromovidas і Metasystem з програмним забезпеченням ICAROS виробництва фірми Carl Zeiss (Germany). Для характеристики хромосомної нестабільності в кожному зразку визначали кількість клітин з хромосомними абераціями хроматидного типу (однохроматидні розриви та делеції) і хромосомного типу (ацентричні фрагменти, кільцеві хромосоми, міжхромосомні перебудови). Носійство екстремальних варіантів *C*-поліморфізму виявляли на основі 5-бальної системи. За «малі хромосомні аномалії» (МХА) вважали порушення хромосомного набору, не пов'язані з формуванням аномального фенотипу:

факти реєстрації підвищеної хромосомної нестабільності (більше 4 % метафазних пластинок з аберацією), екстремальних варіантів С-поліморфізму (збільшення лінійних розмірів гетерохроматинових районів хромосом 1, 9, 16 і супутничних ниток акроцентричних хромосом груп D і G, наявність окресленого типу структурних хромосомних перебудов – перичентричних інверсій, збалансованих транслокацій).

Біохімічне дослідження проводилося при підозрі на порушення ФЦ. Воно включало визначення змісту вільних амінокислот і гомоцистеїну за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (амінокислотний аналізатор, HPLC, Waters, 486 детектор, серпень 2002 р., ХДЦСМС, сертиф. № 33/39). Збір крові проводився з ліктьової вени натщесерце, без антикоагулянту. Доколоночну дериватизацію, отримання хроматографічних профілів і аналіз хроматографічного зображення проводили за методом Кохена.

З урахуванням цих результатів, для добору терапії пацієнткам з РВ також проводилося дослідження рівня фолієвої кислоти й вітаміну В₁₂ у крові.

Статистичне оброблення отриманих даних проводили з використанням методів варіаційної статистики, обчислювання критеріїв Манна-Уїтні, Фішера, комп'ютерних програм SPSS і STATISTICA для Windows.

5. Результати дослідження

За соціально-демографічними показниками основна і контрольна група були в цілому однорідними. Абсолютна більшість була мешканками Харківського регіону. Вік пацієнток основної групи варіював від 19 до 47 років, середній вік становив 29,9 років, у контрольній групі – 28,6 років. Для визначення порівнянності досліджуваних груп за віком використовувався точний критерій Фішера (для аналізу таблиць сполученості 2×2; $p=0,22$).

Патологія репродуктивного процесу у пацієнток I групи була представлена такими нозологіями: мимовільний аборт, «завмерла» вагітність, антенатальна загибель плода, рання неонатальна смерть, позаматкова вагітність, а також множинні вади розвитку, несумісні із життям. В структурі РВ пацієнток I групи найбільшу питому вагу мали мимовільні викидні: один (23 випадки – 14,94 %), два і більше (19 – 12,34 %), за варіантом «завмерлої» вагітності (41 – 26,62 %). На декілька РВ в різних комбінаціях вказували 43 (27,92 %).

Необхідно відзначити, що частота різних структурних змін хромосом серед контингенту жінок з РВ в анамнезі є надзвичайно високою – більш, ніж у третини спостережень (36,4 %) відзначено МХА. Розгляд різновидів МХА дозволив встановити в I групі в 3,9 % носійство екстремальних варіантів С-поліморфізму (збільшення лінійних розмірів гетерохроматинових районів хромосом 1 і 16); в 18,8 % – поліморфізм супутничних районів хромосом 13, 14, 15, 17, 21, 22; у 1,9 % – збільшений розмір центрамірного гетерохроматину в хромосомі 15; у поодиноких випад-

ках – збільшення лінійних розмірів гетерохроматинових районів хромосом 9 і поєднання поліморфізму гетерохроматинових районів 9 хромосом і поліморфізму супутничних районів 15 хромосом. В 7,1 % випадків визначається поліморфізм супутничних районів 21 хромосом. В той же час, в усіх спостереженнях II групи каріотип був без відхилень: 46 XX, 1–2 % хромосомної нестабільності.

Отримані дані дозволяють дійти висновку, що пацієнтки з МХА мають бути виокремлені в групу підвищеного акушерського й генетичного ризику, і в зворотному сенсі, жінки з РВ в анамнезі, а також, ймовірно, іншими видами патології репродуктивного процесу, потребують цілеспрямованого цитогенетичного обстеження.

Маємо також підстави приєднатися до думки про те, що ампліфікація багатоповторюваних послідовностей ДНК, що проходить у мітоз раннього ембріогенезу і створює великі блоки гетерохроматину, викликана необхідністю забезпечення клітин, які поділяються, деякими життєво важливими генами, включеними в гетерохроматинові райони. Екстремальні ж варіанти можуть, очевидно, прямо впливати на функціонування генів, активних в ембріогенезі, а в деяких випадках спричиняти формування множинних вад розвитку. В підтримку цього положення слід зазначити, що в I групі збільшення кількості аберантних клітин мало місце у 7 (4,5 %) пацієнток, при цьому були виявлені аберації як хромосомного типу (транслокації, кільцеві хромосоми, дицентрики), так і хроматидного типу (одиначні та парні фрагменти, хроматидно-хроматидні обміни), з максимальною кількістю аберантних клітин 4 % у 2 (1,3 %) пацієнток, і 3 % у 5 (3,2 %). І оскільки хромосомна нестабільність призводить до дерегуляції генної експресії і до порушення клітинної фізіології, припинення росту й загибелі клітини або її бласттрансформації, стає зрозумілою висока ступінь ризику повторення РВ у таких жінок.

Звертає увагу, що випадки хромосомної нестабільності у жінок співпадали з вказівками в їх родоводі на схильність до ракових захворювань, синдромальних форм розумової відсталості, що ми вважаємо можливим розцінювати як результат впливу таких чинників, як мутації генів, які детермінують процеси репарації ДНК і рухливість мобільних генетичних елементів, незбалансованість геному.

При дослідженні морфо-фенотипу досліджуваних жінок встановлено високу розповсюдженість серед пацієнток I групи синдрому недиференційованої сполучно-тканинної дисплазії і мезодермальної дисплазії: I. 1 підгрупі, відповідно, 30,4 % і 17,9 %, в I.2 підгрупі – в 32,7 % і 19,4 %. В контрольній групі жінок з зазначеними особливостями фенотипу було, відповідно, 18,8 % і 12,5 %.

Жінки I групи відрізнялися від II групи значно вищою частотою доброякісних пухлин (лейоміома матки, фіброаденома молочної залози). У 12,5 % пацієнток I. 1 і 14,3 % I. 2 підгрупи мали місце ерозія

шийки матки, мастопатія, ендометріоз, які з певною ймовірністю розглядаються як чинники ризику розвитку злякисних новоутворень. У КГ зазначені стани зустрічалися відповідно в поодиноких випадках.

З огляду на те, що у пацієток І.2 підгрупи доброякісні пухлини та передракові стани зустрічалися майже з однаковою частотою з пацієтками І.1 підгрупи, ми не маємо підстав вбачати зв'язку зазначених патологій з наявністю структурних змін хромосом і хромосомною нестабільністю. З певною долею вірогідності можна припустити, що в їх формуванні мав місце механізм гіпометелювання.

На користь цього припущення свідчить те, що у жінок підгрупи І.2 частіше відзначалися симптоми серцево-судинної патології, артеріальної гіпертензії, прояви варикозної хвороби, і в 6,1 % випадків навіть спадкова тромбофілія. В поодиноких випадках в цій підгрупі були перенесені ішемічний інсульт, наявність артеріовенозної мальформації головного мозку.

У підгрупах І.1 і І.2 нами була проаналізована «тяжкість» РВ на підставі умовного ранжирування конкретних подій наступним чином.

- 1 – вторинне безпліддя;
- 2 – захворювання у 1-ї дитини;
- 3 – рання неонатальна смерть, мертвонародження, множинні вроджені вади розвитку (МВВР);
- 4 – антенатальна загибель плода;
- 5 – анембріонія, мимовільний аборт, позаматкова вагітність, завмерла вагітність (по одному епізоду);
- 6 – поєднання 2-х різних комбінацій (епізодів) РВ;
- 7 – поєднання 3-х різних комбінацій (епізодів) РВ;
- 8 – поєднання 4-х різних комбінацій (епізодів) РВ;
- 9 – поєднання 5-ти різних комбінацій (епізодів) РВ;
- 10 – поєднання більш ніж 5-ти різних комбінацій (епізодів) РВ.

Після переведення в ранги і обчислення критерію Манна-Уїтні ($U=370$, $p<0,05$) ми отримали підстави відкинути «нульову гіпотезу» про незалежність поліморфізму генів та хромосом і тяжкості РВ, а отже, довести статистичний зв'язок між носійством хромосомного й генного поліморфізмів у жінок і РВ в анамнезі. Наявність цього зв'язку ми вважаємо можливим розцінювати як аргумент на користь впливу потенційного ризику порушеного метилування щодо перебігу ембріонального розвитку.

Зважаючи на домінування серцево-судинної патології у родовах основної групи жінок і відомості про кореляції даної патології з високою частотою носійства поліморфізму генів ферментів фолатного циклу, що визначає високий ризик розвитку тромбофілічних станів, нами проведено дослідження рівня сір-

ковмісних амінокислот (метіоніну, цистину, цистеїну, тауріну) для виявлення можливих біохімічних маркерів, асоційованих з розвитком РВ. Результати дослідження дозволили відзначити значущу різницю тільки стосовно метіоніну, підвищення вмісту якого «вище норми» (референтні значення) в І групі мало місце у 35,6 % пацієток порівняно з 11,8 % в ІІ групі.

6. Обговорення результатів дослідження

Референтні значення базального рівня гомоцистеїну в крові у жінок і чоловіків до 30 років становлять 4,6–8,1 мкмоль/л, у віці 30–59 років оптимальний вміст 4,5–7,9 мкмоль/л для жінок і 6,3–11,2 мкмоль/л для чоловіків. У людини 70–80 % гомоцистеїну пов'язана з білками плазми, 20–30 % – утворює змішані дисульфідні з цистеїном [10]. Лише незначна кількість гомоцистеїну (близько 1–2 %) циркулює в крові у відновленій (тіольній) формі. Під час дослідження плазми крові визначають як правило сукупність усіх зазначених форм амінокислоти. В нашому дослідженні гіпергомоцистеїнемію виявлено у 71,9 % пацієток І групи і у 27,3 % – ІІ ($p=0,007$). За вмістом фолієвої кислоти і вітаміну B_{12} досліджувані групи не мали достовірних відмінностей.

Для практичного застосування оптимальним, за нашою думкою, є алгоритм виявлення гіпергомоцистеїнемії у пацієток з РВ в анамнезі [10], який доповнено нами опціями корекції для конкретних клінічних ситуацій (рис. 1).

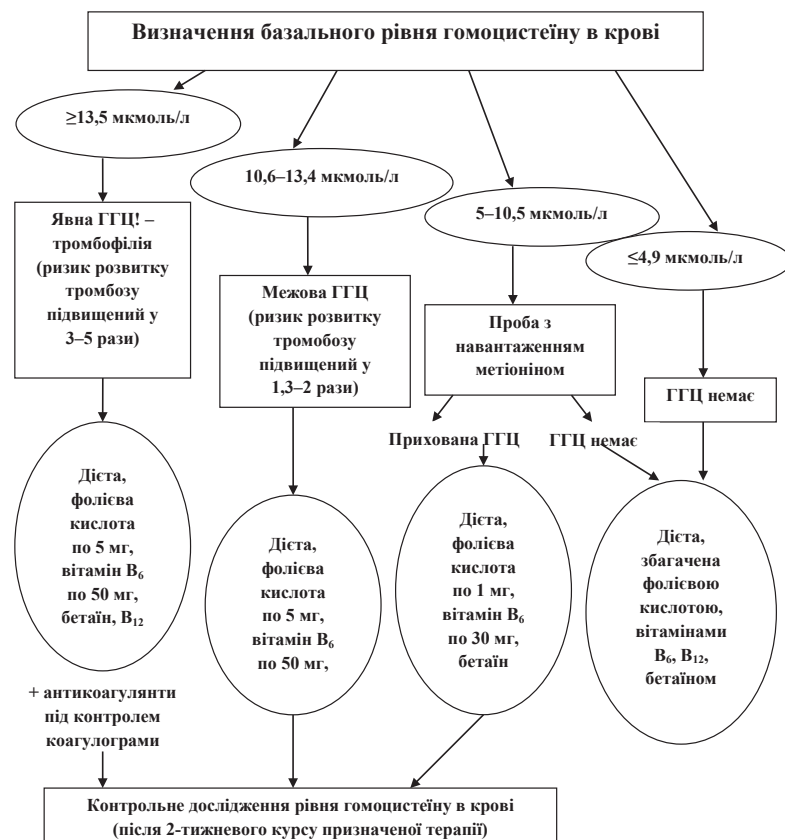


Рис. 1. Алгоритм виявлення та корекції гіпергомоцистеїнемії у пацієток з репродуктивними втратами в анамнезі

Як видно із наведеної схеми, призначається корекція, яка включає дієтотерапію і вітамінотерапію. Добір дози препаратів потребує індивідуального підходу, виходячи з показників рівня гомоцистеїну.

Застосування фолієвої кислоти в схемі пре-концепційної підготовки обумовлене декількома моментами. По-перше, при метіонін-залежній формі гіпергомоцистеїнемії на частку фолату припадає 63 % гіпогомоцистеїнової активності комплексу вітамінів B_6 , B_9 і B_{12} (кофактор реакцій фолатного циклу). По-друге, гіпогомоцистеїнемія призводить до активації процесів оксидативного стресу, а коферментна форма фолієвої кислоти проявляє антиоксидантні властивості, що є запобіжним заходом щодо ендотеліальної дисфункції. Отже, від зазначеної превентивної тактики є підстави очікувати комплексу позитивних змін: відновлення рівня фолієвої кислоти, зниження концентрації гомоцистеїну, гальмування активності оксидативного стресу, поліпшення функції ендотелію [8, 9].

В ряді випадків виправдана монотерапія фолієвою кислотою, якщо виключено дефіцит інших вітамінів групи B, або за наявності у пацієнтки алергійних реакцій на вітамін B_6 і/або B_{12} . В цьому разі поряд з призначенням фолієвої кислоти варто рекомендувати дієту, збагачену вітамінами групи B, і бетаїном. Контроль біохімічних досліджень доцільно проводити через 2 тижні.

7. Висновки

1. Жінки з репродуктивними втратами в анамнезі в 36,4 % мають хромосомний поліморфізм (екстремальні варіанти поліморфізмів хромосом, поліморфізм супутничних районів) на тлі різних алелей ризику поліморфних варіантів генів фолатного циклу; в 7,1 % випадків у них має місце поліморфізм супутничних районів 21-ї хромосоми. Асоціативний зв'язок репродуктивних втрат із зазначеними поліморфізмом є високим, що свідчить про значимість даного факту як критерію ризику.

2. Суттєвою фенотиповою особливістю жінок з репродуктивними втратами є розповсюдженість у них недиференційованих форм сполучнотканинної дисплазії (СТД) і мезодермальної дисплазії (МДД). Так, фенотип СТД виявлений у 17 (30,4 %) пацієнток основної групи 1 і 32 (32,7 %) пацієнток основної групи 2, а МДД – відповідно у 10 (17,9 %) і 19 (19,4 %) пацієнток ОГ2, порівняно з контрольною групою – 5 (18,8 %) і 3 (12,5 %) відповідно ($p < 0,05$). У 37 (24 %) пацієнток з репродуктивними втратами наявні доброякісні пухлини, а у 21 (13,6 %) – «передракові» стани (порівняно з 2 (6,3 %) в контролі, що необхідно враховувати в процесі медико-генетичного консультування таких жінок.

3. На підставі дослідження генетичних особливостей пацієнток з репродуктивними втратами та математичного аналізу не знайшла підтвердження нульова гіпотеза про незалежність між поліморфізмом генів та хромосом і тяжкістю репродуктивних втрат, і навпроти, підтверджено зв'язок носійства хромосомного й генного поліморфізмів у жінок з РВ

в анамнезі, що є свідченням потенційного ризику порушеного метилювання, як патогенетичної основи порушень ембріонального розвитку.

4. Амінокислотний обмін у пацієнток з репродуктивними втратами характеризується статистично значущим підвищенням рівня метіоніну і гомоцистеїну, що вимагає призначення патогенетичної терапії.

Література

1. Радзинский, В. Е. Незривающаяся беременность [Текст] / В. Е. Радзинский, В. И. Димитрова, И. Ю. Майскова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 200 с.

2. Сухих, Г. Т. Иммуные факторы в этиологии и патогенезе осложненной беременности [Текст] / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 128–136.

3. Guss, K. A. Control of a genetic regulatory network by a selector gene [Text] / K. A. Guss, C. E. Nelson, A. Hudson, M. E. Kraus, S. B. Carroll // Science. – 2011. – Vol. 292, Issue 5519. – P. 1164–1167. doi: 10.1126/science.1058312

4. Арбузова, С. Б. Диагностика врожденных вад сердца в условиях безвизирового генетического скрининга [Текст] / С. Б. Арбузова, А. И. Авер'янов, О. В. Краснов, И. В. Глазкова, О. И. Буряченко // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2012. – Т. 21, № 2. – С. 126–128.

5. Гречанина, Е. Я. Фенотипы, ассоциированные с полиморфными генами фолатного цикла, как проявление эпигенетической модификации генома [Текст] / Е. Я. Гречанина, Ю. Б. Гречанина, В. А. Гусар // Мат. IV з'їзду медичних генетиків України з міжнародною участю. – Львів, 2008. – С. 39–40.

6. Калашникова, Е. А. Ассоциация наследственных факторов тромбофилии с невынашиванием беременности у женщин в русской популяции [Текст] / Е. А. Калашникова, С. Н. Кокаровцева // Медгенетика. – 2006. – № 8. – С. 386–391.

7. Лебедев, И. Н. Эпигенетические модификации генома в эмбриональном периоде онтогенеза человека [Текст]: автореф. дис. ... д-ра. биол. наук / И. Н. Лебедев. – Новосибирск, 2008. – 40 с.

8. Ashfield-Watt, P. A. Methylentetrahydrofolate reductase 677C→T genotype modulates homocysteine responses to a folate-rich diet or a low-dose folic acid supplement: a randomized controlled trial [Text] / P. A. Ashfield-Watt, C. H. Pullin, J. M. Whiting, Z. E. Clark, S. J. Moat, R. G. Newcombe, M. L. Burr et. al. // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2006. – Vol. 76. – P. 180–186.

9. Surani, M. A. Reprogramming of genome function through epigenetic inheritance [Text] / M. A. Surani // Nature. – 2011. – Vol. 414, Issue 6859. – P. 122–128. doi: 10.1038/35102186

10. Шмелев, В. М. Клинико-лабораторная диагностика и лечение тромбофилии, обусловленной гипергомоцистеинемией [Текст] / В. М. Шмелев, Л. П. Папаян, Н. Б. Салтыкова, В. Д. Каргин. – СПб.: «СПБ МАПО», 2010. – 34 с.

References

1. Radzinsky, V. E., Dimitrov, V. I., Myskova, I. Y. (2009). Non-developing pregnancy. Moscow: GEOTAR-Media, 200.

2. Sukhikh, G. T., Vanko, L. V. (2012). Immune factors in the etiology and pathogenesis of complications of pregnancy. Obstetrics and gynecology, 1, 128–136.

3. Guss, K. A., Nelson, C. E., Hudson, A., Kraus, M. E., Carroll, S. B. (2001). Control of a Genetic Regulatory Network by a Selector Gene. *Science*, 292 (5519), 1164–1167. doi: 10.1126/science.1058312
4. Arbuzov, S. B., Averianov, A. I., Krasnov, V. V., Glazkova, I. V., Burjachenko, O. I. (2012). Diagnosis of congenital heart disease in conditions beswick genetic screening. *Archive klynichnoyi and Experimental Medicine*, 21 (2), 126–128.
5. Grechanina, E. Ya., Grechanina, Yu., Gussar, V. A. (2008). Phenotypes associated with polymorphic genes of folate cycle, as a manifestation of epigenetic modifications of the genome. *Mat. IV Congress of medical geneticists of Ukraine with international participation. Lviv*, 39–40.
6. Kalashnikov, E. A., Kokarovtseva, S. N. (2006). Association of hereditary factors of thrombophilia with pregnancy loss in women in the Russian population. *Mathematica*, 8, 386–391.
7. Lebedev, I. N. (2008). Epigenetic modifications of the genome in the embryonic period of human ontogenesis. *Novosibirsk*, 40.
8. Ashfield-Watt, P. A., Pullin, C. H., Whiting, J. M., Clark, Z. E., Moat, S. J., Newcombe, R. G., Burr, M. L. et. al. (2006). Methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T genotype modulates homocysteine responses to a folate-rich diet or a low-dose folic acid supplement: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76, 180–186.
9. Surani, M. A. (2001). Reprogramming of genome function through epigenetic inheritance. *Nature*, 414 (6859), 122–128. doi: 10.1038/35102186
10. Shmelev, V. M., Papayan, L. P., Saltykov, N. B., Kargin V. D. (2010). Clinical and laboratory diagnosis and treatment of thrombophilia due to hyperhomocysteinemia. *Saint Petersburg: «SPB MAPO»*, 34.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Гречанина Ю. Б.
Дата надходження рукопису 17.10.2016*

Алієва Тарана Джафар кизи, аспірант, кафедра медичної генетики, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022
E-mail: alieva.tarana@mail.ru

УДК 616.133.33-004.6-07:577.112

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЗМІН ВМІСТУ БІОМАРКЕРІВ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОМУ УРАЖЕННІ БРАХІОЦЕФАЛЬНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ МОЗКУ

© А. В. Демченко

Досліджені зміни вмісту біомаркерів в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів у хворих на хронічну ішемію мозку з атеросклеротичним ураженням брахіоцефальних артерій. У хворих з наявністю атеросклеротичних бляшок виявлені достовірні відмінності щодо вмісту вивчених біомаркерів порівняно з пацієнтами, які не мали атеросклеротичних бляшок. Встановлено зниження концентрації стабільних метаболітів оксиду азоту за мірою збільшення кількості атеросклеротичних бляшок

Ключові слова: хронічна ішемія мозку, атеросклеротична бляшка, система глутатіону, оксид азоту, го-моцистеїн

Aim: to establish the diagnostic value of biomarkers content at atherosclerotic involvement of brachiocephalic vessels for optimization of diagnostic arrangements in patients with chronic cerebral ischemia (CCI).

Material and methods of research. 355 patients with CCI (among them 230 women and 125 men, mean age – 55,30±7,91 years) were examined using clinical-neuropsychological, biochemical, immune-enzyme and ultrasound methods of examination. Atherosclerotic plaques (AP) of brachiocephalic vessels are visualized in 155 (43,7 %) patients.

Results. According to the results of research, the reliably lower concentrations of cholesterol of lipoproteins of the high density, stable metabolites NO, catalases and increased contents of fibrinogen, homocysteine and ketodin nitrofenol hydrazones were established in the blood serum of patients with CCI at AP and also the essential changes in concentration of renewed glutathione in both plasma and hemolysate of erythrocytes and increase of activity of glutathione reductase in hemolysate of erythrocytes and glutathione peroxidase in the blood plasma were registered. The decrease of concentration of stable metabolites of nitrogen oxide at increase of AP number was established.

Conclusions. The correlations were revealed between AP and the content of spontaneous ketodin nitrofenol hydrazones, homocysteine, cholesterol of lipoproteins of the high density, triglycerides, stable metabolites NO, and also activity of glutathione peroxidase in the blood plasma that testifies to the joint participation of studied biomarkers in atherosclerotic involvement of brachiocephalic vessels

Keywords: chronic cerebral ischemia, atherosclerotic plaque, glutathione system, nitrogen oxide, homocysteine