DOI 10.31718/2077-1096.21.3.21

УДК 618.146-003.218:[618.177-089.888.1+618.396-037]-092-07

Ліхачов В.К., Шиманська Я.В., Добровольська Л.М., Акімов О.Є., Макаров О.Г.

ЗМІНИ АКТИВНОСТІ ІНДУЦИБЕЛЬНОЇ NO-СИНТАЗИ ТА АРГІНАЗИ, ЇХНІЙ ЗВ'ЯЗОК ІЗ РІВНЕМ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ В ЦЕРВІКАЛЬНОМУ СЛИЗУ У ВАГІТНИХ З ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНИМ ЗАПЛІДНЕННЯМ ТА ЗАГРОЗОЮ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Полтавський державний медичний університет

Вступ. Оксид азоту володіє широким спектром біорегуляторної дії. Порушення співвідношення активності індукційної NO-синтази та аргінази на користь індукційної NO-синтази може призвести до прозапальної реакції. При загрозі передчасних пологів підвищується рівень прозапальних цитокінів як на локальному, так і на системному рівнях. Мета дослідження. Вивчити взаємозв'язок змін вмісту про- та протизапальних цитокінів і активності індукційної NO-синтази та аргінази в слизу цервікального каналу жінок з екстракорпоральним заплідненням (ЕКЗ), у яких реалізувались клінічні ознаки загрози передчасних пологів. Матеріали і методи дослідження. Групу дослідження склали 37 жінок, у яких вагітність настала в результаті екстракорпорального запліднення та наявності прогностичних ознак, які свідчать про високий ризик виникнення загрози передчасних пологів в подальшому. Групу здорові вагітні - склали 20 жінок з фізіологічною вагітністю, яка наступила без застосування допоміжних репродуктивних технологій. В 28-34 тижні вагітності їм було проведено визначення показників активності індукційної NO-синтази та загальної аргіназної активності, а також досліджений рівень про- та протизапальних цитокінів у слизу цервікального каналу. Результати дослідження та їх обговорення. Активність індукційної NO-синтази в групі дослідження значно збільшилась (в 2,57 рази) порівняно із здоровими вагітними, тоді як активність аргінази, навпаки, помітно (в 1,91 рази) зменшилась. Виявлене достовірне зростання рівнів прозапальних цитокінів INF- γ та TNF- α у вагітних групи дослідження, концентрація ж протизапального цитокіну IL-10 значно знижувалась. В групі дослідження в цервікальному слизу виявлені позитивні кореляційні зв'язки між зростанням концентрації прозапального цитокіну INF- γ та збільшенням активності індукційної NO-синтази, між падінням рівнів концентрації IL-10 і активності аргінази та негативний зв'язок між збільшенням активності індукційної NO-синтази та зменшенням активності аргінази. Висновки. Виявлений цитокіновий дисбаланс у вагітних з екстракорпоральним заплідненням та загрозою передчасних пологів разом із порушенням співвідношення індукційної NO-синтази та аргінази свідчить про неналежний рівень імуносупресії у таких вагітних. Ці імунні зміни, активуючи клітинні реакції материнського імунітету, можуть сприяти виникненню явищ передчасних пологів.

Ключові слова: екстракорпоральне запліднення, загроза передчасних пологів, цитокіни, індукційна NO-синтаза, аргіназа.

Тема НДР кафедри акушерства і гінекології №2 Полтавського державного медичного університету «Роль хронічного інфікування матки та нижніх відділів статевих шляхів у формуванні акушерської та гінекологічної патології» (№ держреєстрації 0117U005276, термін виконання 2017-2022 роки).

Вступ

Впродовж останніх років активно вивчається дія системи оксиду азоту (NO) в біопроцесах людського організму. Виявлено, що він представляє собою унікальний медіатор міжклітинної взаємодії, приймаючи участь у роботі нервової системи, несучи роль нейротрансмітера, активно залучений до процесів розвитку запалення, роботи загортальної системи, імунної відповіді та регуляції кровоплину. За рахунок підтримки адекватних реологічних властивостей крові, тону артеріальних судин, NO забезпечує правильну роботу фетоплацентарної системи[1].

Потужна дія оксиду азоту відбувається через гальмування нуклеарного фактора транскрипції, блокування стимульованої цитокінами експресії адгезивних молекул ендотелію (VCAM-1, E-селектин, MCP) і хемотаксичних пептидів моноцитів та реалізується протизапальним та антитромбогенним ефектами [1,2].

Дія оксиду азоту на фетоплацентарну систему (ФПС) у вагітних відбувається за рахунок

підтримки адекватних реологічних властивостей крові та тону артеріальних судин, що і забезпечує правильну роботу даної системи (достатку необхідної кількості кисню та поживних речовин до плода)[1]. Зниження ж вмісту оксиду азоту в організмі вагітних жінок порушує процеси плацентарної, сприяє затримці розвитку плода та призводить до високого ризику його внутрішньоутробної загибелі.

Продукція оксиду азоту здійснюється під дією конститутивної синтази (cNOS) та індукційної NO-синтази (iNOS) імунними клітинами, зокрема, макрофагами та нейтрофілами, що активовані прозапальними цитокінами. Цей процес відбувається в епітеліальних клітинах судинної стінки дихальних шляхів. Субстратом для утворення оксиду азоту є L-аргінін. З залученням ензиму NO-синтази з L-аргініну утворюється оксид азоту та ендотелін-1. Продукція оксиду азоту здійснюється 2 шляхами, за участі cNOS та iNOS. Оксид азоту, утворений під дією cNOS, направлений на підтримку визначеної рівноваги в балансі цієї речовини, продукт же

iNOS, впливу підтримує численні патофізіологічні процеси в організмі вагітної жінки[1,2,3].

Утворення оксиду азоту по NO-синтазному шляху прямо залежить від кількості L-аргініну. Вміст L-аргініну в клітинах, що синтезують NO, збільшують INF- γ та IL-1 β , які також прискорюють надходження L-аргініну всередину клітин і підвищують активність аргінінсуksинатлази, яка запускає ресинтез L-аргініну з L-цитруліну. В свою чергу, IL-4 та IL-10 активізують аргіназу, що призводить до зниження вмісту L-аргініну в NO-синтезуючих клітинах.

Доведена роль імунологічних зсувів на рівні міжклітинних зв'язків у генезі порушень гестаційного процесу. Ці зсуви генеруються змінами балансу цитокінів. Регулюючи міжклітинні взаємовідносини в ендометрії, процеси інвазії трофобласта, система цитокінів відіграє важливу роль протягом всієї вагітності.[4,5].

Цитокіни продукуються Т-хелперами (Th), серед яких виділяють Th1- та Th2-типу. Прозапальні цитокіни IL-1 β , TNF- α , INF- γ , для яких притаманна стимуляція процесів клітинного імунітету, продукуються Th1-клітинами. Протизапальні цитокіни, зокрема IL-10, які гальмують реакції клітинного імунітету та сприяють синтезу антитіл, продукуються Th2-клітинами[6,7].

З ранніх термінів фізіологічної вагітності спостерігається переважання цитокінів Th2-типу у крові матері і це є нормою. Саме ці регуляторні цитокіни посилено продукуються децидуальною тканиною плаценти впродовж усієї вагітності. В свою чергу, надлишкова експресія прозапальних цитокінів клітинами Th1-типу обмежує інвазію трофобласту та затримує розвиток плаценти. Правильне співвідношення між Th1- та Th2-клітинами сприяє успішній інвазії трофобласту [5,8]. Відповідно до сучасних наукових даних, принцип імунного забезпечення вагітності зводиться до зміни балансу між Т-хелперами 1 типу та Т-хелперами 2 типу в бік пригнічення Th1 клітинної активності та збільшення Th2 клітинної реактивності. За рахунок посиленої продукції протизапальних цитокінів, зокрема IL-10, забезпечується достатній рівень імуносупресії, що є необхідною передумовою сприятливого перебігу вагітності [6,7].

Слід відмітити, що цитокіни Th1-профілю посилюють протромбінову активність та каталізують механізми коагуляції, відповідно, це призводить до тромбозів і відшарування трофобласту й реалізації загрози переривання вагітності [7,8,9]. При такому стані підвищується рівень прозапальних цитокінів як на системному, так і на локальному рівнях. Значне підвищення вмісту прозапальних цитокінів виявлено і при невдалому застосуванні екстракорпорального запліднення [7,10,11].

Мета дослідження

Вивчити взаємозв'язок змін вмісту про- та протизапальних цитокінів і активності індук-

бельної NO-синтази та аргінази в слизу цервікального каналу жінок з екстракорпоральним заплідненням (ЕКЗ), у яких реалізувались клінічні ознаки загрози передчасних пологів.

Матеріали і методи дослідження

37 жінок, вагітність у яких настала в результаті ЕКЗ та виявленими прогностичними ознаками високого ризику виникнення передчасних пологів склали групу дослідження (ГД). Формування ГД проводилось в 18-20 тижнів⁺⁶ тижнів вагітності при проведенні другого біохімічного скринінгу. Критеріями включення було виявлення порушень показників «потрійного» біохімічного тесту, наявний позитивний тест на фетальний фібронектин, сонографічне визначення скорочення довжини шийки матки (≤ 25 мм), відсутність інфікування нижніх відділів статевого тракту. Жінки, віднесені до ГД, відмовились від запропонованої нами терапії і отримували лікарські засоби відповідно нормативним стандартам. В 28-30 тижнів вагітності їм було проведено визначення показників активності індукцйбельної NO-синтази та загальної аргіназної активності у слизу цервікального каналу; також було проведено визначення рівня цитокінів INF- γ , TNF- α , IL-10.

В групу здорових вагітних (ЗВ) увійшли 20 жінок з нормальною вагітністю, яка наступила без екстракорпорального запліднення, з відсутністю факторів ризику виникнення передчасних пологів.

Дослідження проводилось на базі кафедри акушерства і гінекології №2 Полтавського державного медичного університету– у Перинатальному центрі КП «ПОКЛ ім. М.В.Скляфосовського ПОР». Дослідження активності індукцйбельної NO-синтази та аргінази в слизу цервікального каналу проводилось на кафедрі патологічної фізіології Полтавського державного медичного університету.

З метою визначення загальної активності NO-синтаз (gNOS) відбирали 0,2 мл розчину цервікального слизу, додавали до нього 2,5 мл 0,2М трис-буферного розчину, 0,3 мл водного розчину L-аргініну та 0,1 мл 1мМ водного розчину НАДФН₂. Дану суміш інкубували при $t=37,0^{\circ}\text{C}$ протягом 30 хв. Загальну активність NO-синтаз визначали за приростом концентрації нітритів до та після інкубації. Активність gNOS виражали в $\text{мкмоль NO}_2/\text{хв/ на г білка}$ цервікального слизу. Активність iNOS та аргінази вивчали за методом, запропонованим Еліської А.Н. и співавт. [13] Активність iNOS вираховували як результат віднімання від показників загальної активності NO-синтази величину активності конститутивних ізоформ (cNOS). Активність аргінази вираховували за різницею концентрацій L-орнітина до та після інкубації при $t = 37,0^{\circ}\text{C}$ протягом 20 годин та виражали у $\text{мкмоль L-орнітину/хв/ на г білку}$ цервікального слизу [14]

З метою визначення цитокінів забір слизу цервікального каналу проводили при гінекологічному дослідженні шийки матки, стерильною щіточкою, яку (після забору слизу) зберігали у буферному розчині в замороженому вигляді при температурі -40°C до моменту дослідження. Для визначення концентрації цитокінів за допомогою імуноферментного аналізу використовували відповідні стандартні комерційні набори реактивів фірми «Вектор БЕСТ», методику згідно інструкцій фірми-виробника.

Математичний аналіз виконувався статистичною програмою Statistica (Stat Soft Inc., США).

Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні активності iNOS та аргінази в цервікальному слизу у здорових вагітних та у вагітних ГД було знайдено, що активність індуктибельної NO-синтази в дослідній групі зросла в 2,6 рази порівняно із ЗВ: до $3,08 \pm 0,32$ мкмоль/хв/1 г білка порівняно із $1,20 \pm 0,20$ мкмоль/хв/1 г білка у ЗВ; $P < 0,001$. Активність аргінази зменшилась майже в 2 рази, з $2,16 \pm 0,20$ мкмоль/хв/1 г білка в ГП до $1,13 \pm 0,10$ мкмоль/хв/1 г білка в ДГ; $P < 0,001$.

Дослідження рівнів про- та протизапальних цитокінів продемонструвало, що у вагітних з ЕКЗ та загрозою ПП зросли рівні прозапальних цитокінів INF- γ (з $10,3 \pm 0,5$ пг/мл у ЗВ до $14,2 \pm 0,7$ пг/мл у вагітних ГД; $P < 0,001$) та TNF- α (з $3,4 \pm 0,2$ пг/мл у ЗВ до $6,15 \pm 0,39$ пг/мл у вагітних ГД; $P < 0,001$).

Рівень протизапального цитокіну IL-10 знизився в ГД до $5,0 \pm 0,4$ пг/мл в порівнянні із групою ЗВ $9,4 \pm 0,6$ пг/мл ($P < 0,001$). Показник коефіцієнту TNF- α /IL-10 зріс в 3 рази (з $0,4 \pm 0,02$ в групі ЗВ до $1,2 \pm 0,1$ в ГД ($P < 0,001$)).

Виявлений кореляційний зв'язок між збільшенням вмісту INF- γ в цервікальному слизу в ГД та зростанням активності iNOS в цій групі ($r = 0,72$; $P < 0,001$).

Пошук можливих зв'язків між змінами активності аргінази в цервікальному слизу у жінок з ЕКЗ та загрозою передчасних пологів, з одного боку, та концентрацією у них в цервікального слизу протизапального цитокіну IL-10 і активністю iNOS, з другого боку, показав наявність достовірних кореляційних зв'язків між цими показниками: позитивний зв'язок між падінням рівнів концентрації IL-10 і активності аргінази ($r = 0,57$; $P < 0,05$) та негативний зв'язок між збільшенням активності iNOS та зменшенням активності аргінази ($r = -0,50$; $P < 0,05$).

Тобто, у вагітних жінок ГД має місце дисбаланс цитокінів із перевагою прозапальних. Це знаходиться в причинному зв'язку із порушенням балансу активності iNOS та аргінази.

Нами було враховано той факт, що в II триместрі вагітності збільшення концентрації прозапальних цитокінів та активація індуктибельної

NO-синтази стимулюють вироблення децидуальних макрофагів субпопуляції M₁, які сприяють порушенню функції плаценти та виникненню загрози передчасних пологів [3,7].

Висновки

1. У вагітних з екстракорпоральним заплідненням та загрозою передчасних пологів виявлене достовірне зростання концентрації прозапальних цитокінів, асоційованих з активністю Th1 (INF- γ - в 1,4 рази і TNF- α - в 1,8 рази) та падіння концентрації протизапального цитокіну IL-10, асоційованого з активністю Th2 (в 1,9 рази) в слизу цервікального каналу.

2. Активність індуктибельної NO-синтази в групі вагітних з ЕКЗ, які не приймали запропонованого нами лікування, зросло в 2,6 рази порівняно із здоровими вагітними. Активність же аргінази в цій групі вагітних, навпаки, в 1,9 рази зменшилась.

3. Такий цитокіновий дисбаланс у обстежених вагітних разом із порушенням співвідношення iNOS та аргінази свідчить про неналежний рівень імуносупресії у них. Саме ці імунні зміни, активуючи клітинні реакції материнського імунітету, можуть сприяти виникненню явищ передчасних пологів.

Література

1. Drukker NA, Selyutina SN, Yermolova NV et al. Znachenie oksida azota i kakhektina v patogeneze prezhdevremennykh rodov. [The importance of nitric oxide and cachectin in the pathogenesis of preterm labor]. Akusherstvo i ginekologiya. 2020;3:72-78. (Russian)
2. Kokoyeva FB, Torchinov AM, Tsakhilov SG, et al. Rol' oksidativnogo stressa v patogeneze preeklampsii (obzor literatury). [The role of oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia (a review)]. Problemy reproduktivnoy meditsyny. [Internet]; 2014;(4):7-10. (Russian)
3. Likhachov VK, Shymans'ka YaV, Dobrovols'ka LM et al. Porusheniya balansu detsyudal'nykh makrofahiv subpopulyatsiy m1 ta m2v platsentakh zhinkov z ekstrakorporal'nym zaplidnenniyam, u yakyykh polohy vidbulys' peredchasno. Visnyk problem biolohiyi i medytsyny. 2021;2(160):105-109.
4. Mikhaylova VA, Bazhenov DO, Khokhlova YeV et al. Tsitotoksicheskaya aktivnost' NK-kletok perifericheskoy krovi v otnoshenii kletok trofoblata. Eksperimental'nyye modeli. Spetsial'nyy vypusk. [Internet]; 2017;19:49. (Russian)
5. Katkova NYu, Bodrikova OI, Sergeeva AV et al. Sostoyaniye lokal'nogo immunnogo statusa prirazlichnykh variantakh prezhdevremennykh rodov. Vestnik RGMU. 2017;3:57-62.
6. Shymans'ka YaV, Likhachov VK, Dobrovols'ka LM et al. Osoblyvosti klitynno-humoral'nogo imunitetu zhinkov z ekstrakorporal'nym zaplidnenniyam i zahrozoyu peredchasnykh polohiv. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny. 2021;1(73):60-64.
7. Drannyk HN, Kaydashev YP, Hospodarskyi YYa et al. Vzhlyad ymmunoloh anaprobemu ymmunokorreksyy v hynekolohyy. [The view of the immunologist on the problem of immunocorrection in gynecology]. Medychni aspekty zdorov' yazhinky. 2017;5(110):18-23. (Ukrainian).
8. Levkovich MA, Linde VA, Nefedova DD. Rol' pro- i protivovospalitel'nykh tsitokinov i polimorfizma ikh genov pri nevy-nashivani beremennosti rannego sroka. Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal. 2015;18(3):125-127.
9. Mal'gina GB, Fassakhova AF, Tretyakova TB et al. Sverkhramniye prezhdevremennyye rody i istmikotservikal'naya nedostatochnost' pri beremennosti, nastupivshey v rezul'tate vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy [Early preterm labor and isthmio-cervical insufficiency in pregnancy resulting from assisted reproductive technologies]. Akusherstvo i ginekologiya. 2018; 5: 44- 48. (Russian).
10. Yiwei Z, Tao Z, Xi G et al. Successful implantation is associated with a transient increase in serum proinflammatory cytokine profile followed by a switch to antiinflammatory cytokine profile prior to confirmation of pregnancy. Fertility and Sterility [Internet]. 2020. Available from:

11. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028220325450>
12. David R, María de la C, Rainer Bet al. Male fetal sex is associated with low maternal plasma anti-inflammatory cytokine profile in the first trimester of healthy pregnancies. *Cytokine*. [Internet]. 2020;136. Available from:
13. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043466620303069>
14. Yelins'ka AM, Akimov OYe, Kostenko VO. Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response *Ukr.Biochem. J.* 2019;91:80-85.
15. Akimov OY, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride *Ukr. Biochem. J.* 2016;88(6):70-75.

Реферат

ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ИНДУЦИБЕЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ И АРГИНАЗЫ, ИХ СВЯЗЬ С УРОВНЕМ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ У БЕРЕМЕННЫХ С ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫМ ОПЛОДОТВОРЕНИЕМ И УГРОЗОЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ.

Лихачев В.К., Шиманская Я.В., Добровольская Л.М., Акимов О.Е., Макаров О.Г.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, угроза преждевременных родов, цитокины, индуцибельная NO-синтаза, аргиназа.

Вступление. Оксид азота обладает широким спектром биорегуляторного действия. Нарушение соотношения активности индуцибельной NO-синтазы и аргиназы в пользу индуцибельной NO-синтазы может привести к провоспалительной реакции. При угрозе преждевременных родов повышается уровень провоспалительных цитокинов как на локальном, так и на системном уровнях. Цель исследования. Изучить взаимосвязь изменений содержания про- и противовоспалительных цитокинов и активности индуцибельной NO-синтазы и аргиназы в слизи цервикального канала женщин с экстракорпоральным оплодотворением и угрозой преждевременных родов. Материалы и методы исследования. Группу исследования составили 37 женщин, у которых беременность наступила в результате экстракорпорального оплодотворения и наличием прогностических признаков, свидетельствующих о высоком риске возникновения угрозы преждевременных родов в дальнейшем. Группа сравнения - здоровые беременные - 20 женщин с физиологической беременностью, наступившей без применения вспомогательных репродуктивных технологий. В 28-34 недели беременности им было проведено определение показателей активности индуцибельной NO-синтазы и общей аргиназной активности, а также исследован уровень про- и противовоспалительных цитокинов в слизи цервикального канала. Результаты исследования и их обсуждение. Активность индуцибельной NO-синтазы в группе исследования увеличилась (в 2,57 раза) по сравнению со здоровыми беременными, активность аргиназы, напротив, заметно уменьшилась (в 1,91 раза). Выявлено достоверное повышение уровней провоспалительных цитокинов INF-γ и TNF-α у беременных исследуемой группы, концентрация же показателей противовоспалительного цитокина IL-10 - снижалась. В группе исследования в цервикальной слизи обнаруженные положительные корреляционные связи между ростом концентрации провоспалительных цитокинов INF-γ и увеличением активности индуцибельной NO-синтазы и между падением уровней концентрации IL-10 и активностью аргиназы и отрицательная связь между увеличением активности индуцибельной NO-синтазы и уменьшением активности аргиназы. Выводы. Обнаружен цитокиновый дисбаланс у беременных с экстракорпоральным оплодотворением и угрозой преждевременных родов вместе с нарушением соотношения индуцибельной NO-синтазы и аргиназы свидетельствует о ненадлежащем уровне иммуносупрессии у таких беременных. Эти иммунные изменения, активируя клеточные реакции материнского иммунитета, могут способствовать возникновению явлений преждевременных родов.

Summary

CHANGES IN THE ACTIVITY OF INDUCIBLE NO-SYNTHASE AND ARGINASE, THEIR RELATIONSHIP WITH THE LEVEL OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN CERVICAL MUCUS IN PREGNANT WOMEN, WHO UNDERWENT IVF AND ARE AT RISK OF PRETERM CHILDBIRTH

Likhachov V. K., Shymanska Ya. V., Dobrovol'ska L. M., Akimov O. Ye., Makarov O. H.

Key words: in vitro fertilization, risk of preterm childbirth, cytokines, inducible NO-synthase, arginase.

Introduction. Nitric oxide (NO) produces a wide range of bioregulatory effects. Imbalance in the ratio of the activity of inducible NO-synthase and arginase in favor of iNOS can lead to a pro-inflammatory reaction. At the risk of preterm childbirth, the content of proinflammatory cytokines increases both at the local and systemic levels. The aim of this work is to study the relationship between changes in the content of pro- and anti-inflammatory cytokines and the activity of inducible NO-synthase and arginase in the cervical mucus of women with in vitro fertilization (IVF), who are at risk of preterm childbirth. Materials and methods. The test group (TG) included 37 women, who underwent IVF and presented prognostic signs, indicating a high risk of preterm birth in the future. The control group (CP) consisted of 20 healthy pregnant women, who did not undergo assisted reproductive technologies. We determined the indicators of inducible NO-synthase activity and total arginase activity, as well as the level of pro- and anti-inflammatory cytokines in the mucus of the cervical canal of the participants at their 28-34 weeks of pregnancy. Results and discussion. The activity of iNOS in TG significantly increased (in 2.57 times) compared to healthy pregnant women (CP), while the activity of arginase, on the contrary, decreased significantly (in 1.91 times). There was a significant increase in the levels of pro-inflammatory cytokines INF-γ and TNF-α in the TG women, while they demonstrated the significantly reduced concentration of anti-inflammatory cytokine IL-10. In cervical mucus taken from TG

women, positive correlations were found between an increase in the concentration of the proinflammatory cytokine INF- γ and an increase in iNOS activity, between a decrease in IL-10 levels and arginase activity, and a negative relationship between an increase in iNOS activity and a decrease in arginase activity. Conclusions. The detected cytokine imbalance in pregnant women, who underwent in vitro fertilization and were at risk of preterm childbirth, together with a impaired ratio of iNOS and arginase, indicates an inappropriate level of immunosuppression. These immune changes, by activating cellular responses of maternal immunity, can contribute to preterm childbirth.

DOI 10.31718/2077-1096.21.3.25

УДК 616-053.31+618.3]:575-07

Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Цвіренко С.М., Россоха З.І., Яковенко О.В.

КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Полтавський державний медичний університет

Державний заклад «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ

Актуальною проблемою медицини в даний час є використання методів молекулярної генетики, спрямованих на виявлення і оцінку генетичних факторів ризику і вчасної діагностики перинатальної патології. В результаті проведених численних досліджень визначені фактори ризик, які впливають на стан здоров'я новонароджених. Метою дослідження було вивчення асоціацій між розвитком перинатальної патології у передчасно народжених і доношених новонароджених з поліморфізмом генів сімейства глутатіон-трансфераз (GSTT1, GSTM1, GSTP1), ренін-ангіотензинової системи (ACE, AGT2R1). Матеріали і методи. У дослідження було включено 110 доношених дітей з асфіксією, 30 – здорових доношених дітей для групи контролю, а також 125 передчасно народжених дітей з інфекціями перинатального періоду, 21 передчасно народжена дитина з бронхолегеневою дисплазією, і 70 умовно здорових передчасно народжених дітей. Було проведено комплекс рутинних клініко-лабораторних методів дослідження та визначення поліморфізму генів. Результати. З наявністю нефункціонального алелю гену GSTT1 та DD варіанту ACE гену у новонароджених пов'язаний розвиток тяжкої перинатальної асфіксії ($p=0,006$ та $p=0,003$ відповідно). Діти з GSTT1 "–" і AC AG2TR1 генотипами мають достовірно вищий рівень діастолічного тиску в першу добу після народження, ніж діти з функціональними генотипами цих генів ($p<0,05$). Медіанний показник середньої тривалості штучної вентиляції легень та CPAP-терапії у дітей з генотипом GSTT1 «–» був достовірно вищим за аналогічний показник у дітей з генотипом GSTT1 «+» ($p=0,01$ та $p=0,001$ відповідно). Висновок. Дослідження поліморфізму генів глутатіон-трансфераз та ренін-ангіотензинової системи може бути використане для предикції тяжкості стану дитини після народження.

Ключові слова: поліморфізм генів, новонароджені, перинатальна патологія, асфіксія, артеріальна гіпотензія

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом наукової теми НДР кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією на 2020-2024 рр.: «Розробити клініко-лабораторні критерії, методи прогнозування та запобігання метаболічних порушень у дітей раннього віку». Державний реєстраційний номер – 0120U102856.

Вступ

За останні 5 років в Україні відбулося значне зростання захворювань, що призводять до інвалідності – кількість таких випадків серед дитячого населення зросла на 20 тисяч. Згідно зі статистичними даними, близько 2% від загальної кількості дитячого населення у віці до 18 років – це діти з інвалідністю. Кожна одинадцята новонароджена дитина має порушення стану здоров'я, що призводить до формування хронічних захворювань та дитячої інвалідності. Незалежний експерт з питань соціальної політики П.В. Розенко зазначає, що на 22% збільшилася мережа загальноосвітніх навчальних закладів для дітей зі складним порушенням розвитку, зокрема збільшилося число учнів в них. Якщо у 2015 – 2016 році таких закладів було 58, то у 2016-2017 році – вже 71.

Актуальною проблемою медицини в даний час є використання методів молекулярної генетики, спрямованих на виявлення і оцінку гене-

тичних факторів ризику і вчасної діагностики перинатальної патології. В результаті проведених численних досліджень визначені фактори ризику які впливають на стан здоров'я новонароджених. Генетичні порушення, що виникають у період новонародженості, можуть мати значний вплив на захворюваність та смертність. Рання діагностика може полегшити своєчасне прогностичне консультування родин та можливість прицільного лікування, що покращує результати лікування [1]. У міру розширення доступності діагностичного тестування кожен лікар-неонатолог має належно застосовувати та розуміти методи генетичного скринінгу. Саме тому, серед напрямків науково-дослідної роботи на кафедрі педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією були такі, що стосувалися питань розробки комплексу ранніх лікувально-діагностичних та профілактично-реабілітаційних заходів для попередження поліорганичних уражень у передчасно народжених