

11. Rink L. Recent progress in the tumor necrosis factor- α -field / L. Rink, H. Kircher // International archives of allergy and applied immunology. — 1996. — Vol. 111. — P. 199-209.

12. Е. Г. Бутолин, Н. Г. Наумова, Н. В. Савинова // Тр. Ижевской гос. мед. академии. — Ижевск, 1998. — Т. XXXVI. — С. 27.

13. Володин Н. Н. Выявление патологии органа слуха в системе медицинского обеспечения детей раннего возраста / Н. Н. Володин, Г. А. Таварткиладзе, Ю. В. Козунь // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2000. — № 5. — С. 20-24.

14. Пороки развития ЦНС у новорожденных с внутриутробной инфекцией // Н. А. Геппе, О. С. Нестеренко, Н. С. Нагибина [и др.] // Педиатрия. — 1999. — № 5. — С. 42-44.

15. Железникова Г. Ф. Воздействие вирусов на систему цитокинов хозяина / Г. Ф. Железникова // Вопросы вирусологии. — 2007. — № 4. — С. 4-10.

16. Каражас Н. В. Цитомегаловирусная инфекция — типичный представитель оппортунистических инфекций / Н. В. Каражас // Российские медицинские вести. — 1997. — № 2. — С. 34-38.

17. Корчинська О. О. Проблеми питания цитомегаловірусної інфекції у сучасній перинатології / О. О. Корчинська // Педиатрія, акушерство та гінекологія. — 2008. — № 3. — С. 106-110.

18. Кудашов Н. И. Цитомегаловирусная инфекция у новорожденных / Н. И. Кудашов // Лечащий врач. — 2006. — № 3. — С. 73-76.

19. Никонов А. П. Цитомегаловирусная инфекция и беременность / А. П. Никонов, О. Р. Асцатурова // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 1. — С. 53-57.

20. Метаболизм полимеров соединительной ткани у детей с цитомегаловирусной и смешанной с ней хламидийной инфекцией / А. М. Ожегов, Е. Г. Мансурова, П. Н. Шараев, Л. С. Мякишева // Педиатрия. — 2001. — № 6. — С. 33-37.

21. Орехов К. В. Врожденная цитомегаловирусная инфекция / К. В. Орехов, М. В. Голубева, Л. Ю. Барычева // Детские инфекции. — 2004. — № 1. — С. 49-55.

22. Попова Е. Д. Особенности врожденной цитомегаловирусной инфекции в Пермском регионе / Е. Д. Попова // Педиатрия. — 1999. — № 4. — С. 58-59.

23. Самохин П. А. Цитомегаловирусная инфекция у детей / П. А. Самохин. — М., 1987. — 1160 с.

24. Траверсе Г. М. Діагностика та лікування внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених : навч.-метод. посібник / Г. М. Траверсе, С. М. Цвіренко. — Полтава, 2001. — С. 25-31.

25. Фризе К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / К. Фризе, В. Кахель. — М. : Медицина, 2003. — 424 с.

26. Шараев П. Н. // Тр. Ижевской гос. мед. академии. — Ижевск, 1998. — Т. XXXVI. — С. 18-20.

УДК 616.98:578.82/83:611.81+611.018.2:612.825.2-053.2]

В. М. Запорожан, І. Л. Бабій, В. Г. Марічереда, М. В. Дубковська

ВПЛИВ ВРОДЖЕНОЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ НА ЦЕНТРАЛЬНУ НЕРВОВУ СИСТЕМУ, РОЗВИТОК СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ І ПСИХОМОТОРНИЙ РОЗВИТОК ДИТИНИ

Вроджена цитомегаловірусна інфекція виявляється приблизно у 2,5 % новонароджених в Україні, що пов'язано з високим рівнем інфікованості дорослого населення. Дослідження зарубіжних авторів, присвячені вивченню туговухості у дітей, показали, що вроджена цитомегаловірусна інфекція є основною причиною розвитку нейросенсорної туговухості та порушень психомоторного розвитку у дітей.

Ключові слова: вроджена цитомегаловірусна інфекція, нейросенсорна туговухість, психомоторний розвиток, колаген, енцефаліт, діти.

UDC 616.98:578.82/83:611.81+611.018.2:612.825.2-053.2]

V. M. Zaporozhan, I. L. Babiy, V. G. Marichereda, M. V. Dubkovska

INFLUENCE OF CONGENITAL CYTOMEGALOVIRAL INFECTION ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM, DEVELOPMENT OF THE CONNECTIVE TISSUE AND PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT OF A CHILD

Congenital cytomegalovirus infection occurs in 2.5% of live births in the Ukraine, which is connected with a high level of infection in adults. Researches of foreign authors on deafness in children showed that congenital CMV infection is a leading cause of sensorineural hearing loss in children.

Key words: congenital cytomegalovirus infection, neurosensory deafness, psychomotor development, Kollagen, encephalitis, children.

УДК 618.33-33-007:611.8]-056.7

**В. М. Запорожан, академік АМН України, д-р мед. наук, проф.,
М. Ю. Голубенко, канд. мед. наук,
О. В. Бондар**

РОЛЬ ГЕНЕТИЧНОГО ФАКТОРА В ПАТОГЕНЕЗІ ПОРОКІВ РОЗВИТКУ НЕРВОВОЇ ТРУБКИ

Одеський державний медичний університет

Дефекти (пороки) розвитку нервової трубки (ДНТ) виявляються близько у 0,1 % новонароджених, посідаючи одне з провідних місць серед порушень ембріогенезу [1–3]. Висока час-

тота в популяції, спорадичний характер виникнення, значна частота ембріональних і плодових втрат, вагомий внесок пороків розвитку у структуру причин дитячої смертності, захво-

рюваності та дитячої інвалідності [4–7] визначають їх надзвичайне медичне та соціальне значення для охорони здоров'я.

Причини виникнення більшості ДНТ до теперішнього ча-

су не встановлені. За даними літератури, приблизно 10 % ДНТ є симптомами хромосомної або моногенної патології, найбільш частими з яких є трисомії 18, 13 і 21, синдроми Меккеля — Грубера, Уокера — Варбурга та ін. [8–10]. На розвиток ДНТ може впливати багато факторів, серед яких: особливості навколишнього середовища, соціальні фактори, екстрагенітальна патологія матері. При цьому 70 % ізольованих ДНТ — це ДНТ мультифакторіального походження, 2–16 % мають цитогенетичні аномалії, 24 % — ДНТ, що поєднуються з іншими природженими аномаліями, виявляють патологічний каріотип. Більше 53 % так званих синдромних ДНТ, які виникають у поєднанні з природженою патологією, успадковуються за автосомно-домінантним або рецесивним, зчепленим із X-хромосою, типом. Інші ДНТ є спорадичними і виникають у результаті материнських факторів тератогенної дії — діабету матері, гіпертермії, краснухи. Більшість спонтанних абортів із виявленими ДНТ мають цитогенетичні аномалії.

У літературі висловлюються різні точки зору щодо патогенетичних механізмів і термінів формування ДНТ [11; 12]. Аналізуючи фактори, здатні підсилити ризик виникнення захворювання, слід вказати, що зараз більшість авторів дотримуються думки про те, що дефіцит фолієвої кислоти в організмі матері на фоні зростання рівня гомоцистеїну є однією з основних причин захворювання, тимчасом як збагачення раціону харчування вагітних фолатами знижує на 50–70 % ризик виникнення патології [13]. Справедливість тези про виключно важливу роль фолієвої кислоти в забезпеченні нормального процесу формування нервової трубки, з одного боку, підтверджена результатами досліджень популяцій, проведених у рамках програми контролю рівня фолатів у раціоні вагітних, і таких, які показали, що

контроль даного параметра дозволяє в середньому на 40 % понизити ризик виникнення захворювання [14]. З другого боку, дані, отримані під час порівняльного аналізу рівня патології новонароджених і вмісту в організмі матері речовин, здатних блокувати метаболізм фолієвої кислоти, дозволяють стверджувати, що пригнічення обміну фолієвої кислоти на рівні дигідрофолатредуктази спричиняє вкрай негативний вплив на процесі ембріогенезу, різко підвищуючи ступінь ризику виникнення природженої патології, аж до загибелі плода [13; 14]. За оцінками експертів, закріплена законодавчими нормами процедура обов'язкового збагачення продуктів харчування фолієвою кислотою дозволила досягти істотного зниження природжених патологій, включаючи пороки розвитку нервової трубки [15]. Наголошується на тому, що регулювання вмісту фолієвої кислоти в продуктах харчування є проблемою глобального масштабу, актуальність якої, головним чином, обумовлена необхідністю охорони здоров'я матері та дитини, оскільки збагачення раціону харчування фолатами, разом із пониженням рівня природженої патології нервової трубки, сприяє істотному зниженню ризику прееклампсії, передчасних пологів і природжених патологій серцево-судинної системи [16].

Крім того, справедливо відзначити, що автори деяких оглядових публікацій, разом із рівнем харчового споживання фолієвої кислоти, виділяють деякі принципово важливі фактори, здатні індукувати патологічні зміни в ембріогенезі нервової трубки. Зокрема, повідомляється, що такі фактори зовнішнього середовища, як кліматичні умови, іонізуюче випромінювання, важкі метали, фармакологічні препарати, що пригнічують метаболізм фолієвої кислоти або мають прямий вплив на основний обмін у організмі, так само, як надмірне споживання

каротину, здатні підсилювати ризик захворювання [11; 17; 18]. Разом із тим, результати досліджень популяцій дозволяють стверджувати, що особливості імунної системи організму, властиві для певних етнічних груп, є фактором, що підвищує ризик виникнення пороків розвитку нервової трубки [19]. Підтверджуючи актуальність підтримки балансу фолієвої кислоти в організмі вагітних, автори сучасних досліджень указують, що оптимізація темпів харчового споживання фолатів не дозволяє досягти гарантованого запобігання природженими аномаліями нервової трубки [20]. Крім того, дослідження, проведені на лабораторних тваринах з урахуванням відомих нині факторів ризику, так само не дозволяють виробити рекомендації для повного усунення ризику [21].

Більшість сучасних публікацій, які аналізують причини природжених ДНТ, указують на істотну значущість генетичних факторів у патогенезі цього захворювання [22–26]. При цьому, беручи до уваги дані про актуальність ролі фолатів у запобіганні патології розвитку нервової трубки, велика частина досліджень присвячена вивченню ролі генетично детермінованих особливостей метаболізму фолієвої кислоти. Зауважимо, що найбільш ранні результати вивчення ролі генетичного фактора метаболізму фолатів у патогенезі обговорюваної патології виявили залежність ризику дефектів розвитку нервової трубки від поліморфізму генів рецепторів фолатів [10]. Автори цитованої публікації вказують, що поліморфізм генів, які кодуєть білки рецепторів до фолатів, істотно відображається на ступені їх спорідненості до субстратів, включаючи фолієву кислоту та її антагоністів. Справедливість такого висновку була підтверджена даними подальших спостережень, які показали, що поліморфізм рецепторів до фолієвої кислоти і її похідних є причи-

ною порушення обміну фолатів приблизно у 10 % населення і пов'язаний із погіршенням їх всмоктування в кишково-слизовій оболонці, зміною процесів біотрансформації в печінці та посиленням ренального кліренсу, спричинюючи дефіцит вітаміну в організмі на фоні достатніх темпів його харчового надходження [27].

Дійсно, аналіз ролі поліморфізму рецепторів до фолатів (у першу чергу прикріплених до плазматичної мембрани глікозилфосфатидилінозитольною якірною ділянкою альфа- і бета-ізоформи) у патогенезі аномалій розвитку нервової трубки є важливим напрямком досліджень. Разом із тим, деякі автори звертають нашу увагу на важливість у патогенезі захворювання мутації генів, які кодують ферменти, що відповідають за механізми біотрансформації фолатів у організмі: 5,10-метилентетрагідрофолатредуктазу (MTHFR), метилентетрагідрофолатдегідрогеназу (MTHFD), цистотіонін β-синтазу (CBS), метіонінсинтазу (MTR), метіонінсинтаза редуктазу (MTRR) [11] (R. Padmanabhan, 2006). Водночас, у деяких публікаціях висловлюється думка про те, що саме генетичний фактор є вирішальним у патогенезі пороків розвитку нервової трубки [26]. Висунуту тезу автори цитованого огляду обґрунтовують, з одного боку, результатами експериментальних досліджень, які показали, що дефіцит фолієвої кислоти так само, як і надлишок гомоцистеїну в раціоні харчування тварин, не має вирішального значення у частоті аномалій нервової трубки новонароджених. З другого боку, автори розглядають дані позитивного ефекту збагачення фолатами раціону харчування вагітних з позиції регуляції фолат-залежних генів, керівників процесами біотрансформації фолієвої кислоти в організмі та механізмами метилювання ДНК.

З огляду на вищевикладені факти, цілком логічно є думка авторів про те, що саме зміни структури генів, які кодують білки-регулятори біохімічних перетворень фолатів, доцільніше розглядати як основні причини розвитку патології. Для підкріплення даної тези автори наводять результати досліджень популяцій, які доводять той факт, що наявність у популяції 677C>T (A222V; rs1801133) поліморфізму гена MTHFR, який кодує метилентетрагідрофолатредуктазу, удвічі підвищує ризик виникнення пороків розвитку нервової трубки. Встановлено так само, що 677C→T поліморфізм поодинокого нуклеотиду (SNP) у структурі гена MTHFR, який бере участь у регуляції реметилювання гомоцистеїну, асоціюється зі зниженням ензиматичної активності протеїну та зростанням концентрації в плазмі крові гомоцистеїну [6].

За оцінками різних авторів, присутність термочувливої ізоформи гена MTHFR асоціюється в 15–20 % випадків із ДНТ [24]. Можна констатувати, що результати досліджень впливу поліморфізму генів, які залучені в процеси метаболізму фолатів, на рівень ризику захворювання підтверджують актуальність даного напрямку [25]. У ході проведених обстежень автори цитованої публікації виявили більше 100 SNP фолат-залежних генів, пов'язаних із розвитком патології. На наш погляд, цитовані факти не суперечать відомостям про позитивні результати використання продуктів харчування, збагачених фолієвою кислотою, оскільки поліморфізм генів, пов'язаних із метаболізмом фолатів, впливає на величину біотрансформації транспортних протеїнів і ензимів [26]. Отже, насичення активних центрів білків субстратом потребує вищих концентрацій фолієвої кислоти, що досягається збагаченням нею продуктів харчування. Непрямим підтвердженням вислов-

леного припущення служать відомості, наведені в оглядовій публікації, присвяченій аналізу ефективності збагаченою фолатами їжі, залежно від реєстрованої частоти поліморфізму фолат-залежних генів у різних популяціях населення й етнічних групах [28].

Таким чином, проведений огляд літератури показує, що вивчення поліморфізму генів, пов'язаних з обміном фолієвої кислоти в організмі, є актуальною проблемою та перспективним напрямком досліджень, який сприяє глибшому розумінню механізмів профілактичного ефекту фолатів під час вагітності, а також виявленню нових факторів ризику виникнення аномалій розвитку нервової трубки. Спираючись на вищевикладені факти, можна констатувати, що гени, які кодують ферменти-регулятори біохімічних перетворень фолієвої кислоти і рецептори фолатів, — основні об'єкти досліджень у рамках зазначеного напрямку. Разом з тим, у літературі є прямі підтвердження того, що в патогенезі захворювання беруть участь гени, які безпосередньо не пов'язані з обміном фолієвої кислоти. Зокрема, в одній із перших робіт, яка містить результати вивчення ролі генів, не пов'язаних із метаболізмом фолієвої кислоти, наголошується на перспективності аналізу генів, що кодують роз'єднуючий протеїн (UCP2) і ферменти метаболізму вітамінів групи В, як маркерів ризику пороків розвитку нервової трубки. При цьому зауважується, що дефіцит у раціоні харчування фолієвої кислоти — тільки один із безлічі факторів, що призводять до порушення процесів розвитку нервової трубки, тому гени, що кодують білки-регулятори основного обміну організму, є головними кандидатами для виявлення ризику патології [23].

Ще одна група генів, пов'язана з пороками розвитку нервової

трубки і безпосередньо не пов'язана з обміном фолатів, включає гени, регулюючі адаптивні реакції організму до несприятливих факторів середовища: цитохром P450, нейрональну NO-синтазу і трансформуючий фактор росту альфа [29]. Автори цитованої оглядової публікації вказують, що, по-перше, термін «навколишнє середовище» має певну специфіку, коли йдеться про етап внутрішньоутробного розвитку, тому в даному контексті слід розуміти не тільки хімічний склад їжі, що надходить у материнський організм, або кліматичні умови регіону, але також індивідуальні хімічні та біологічні особливості амніотичної рідини, що є для плода зовнішнім середовищем. По-друге, явища індукції пороків розвитку нервової трубки різними ксенобіотиками надійно встановлені й описані в світовій літературі, проте закономірності, яким підпорядковуються механізми взаємодії факторів зовнішнього середовища і геному, потребують глибшого дослідження. Обговорюючи ступінь ризику виникнення захворювання внаслідок взаємодії геному з факторами зовнішнього середовища, слід зазначити, що в дослідженнях на лабораторних тваринах показаний захисний ефект інозиту в запобіганні порокам розвитку нервової трубки, індукованим деякими ксенобіотиками та перебігом вагітності на фоні цукрового діабету [26].

На думку деяких дослідників, збільшення частоти аномалій нервової трубки в умовах цукрового діабету так само є одним із прикладів взаємодії геному з середовищем, що оточує плід. У свою чергу, воно зумовлено кількома генетичними факторами, що включають поліморфізм генів, які кодують білки-переносники глюкози, протеїни-регулятори апоптозу ембріональних клітин, білки-ензими антиоксидантної системи і ферменти, що беруть участь у біосинтезі нуклеотидів [29]. Враховуючи істотні індивідуальні

особливості перебігу цукрового діабету, автори наголошують, що рекомендації, направлені на охорону здоров'я майбутньої дитини, так само повинні мати індивідуальний характер.

Вищенаведені факти, з одного боку, підтверджують високу соціальну значущість даного напрямку досліджень. З другого — ілюструють деякі серйозні проблеми, що перешкоджають розумінню патогенетичних механізмів захворювання і, отже, знижують ефективність профілактичних заходів, спрямованих на усунення ризику аномального розвитку нервової трубки. З позиції завдань, що вирішуються практичною охороною здоров'я, ефективність заходів, направлених на збагачення раціону харчування фолієвою кислотою, а також призначення інозиту, підтверджені деякими масштабними міждержавними науковими програмами. Проте автори опублікованих звітів проведених досліджень визнають, що дані заходи не є універсальними, оскільки забезпечують зменшення ризику захворювання в різних популяціях населення й етнічних групах не більше ніж на 50–70 %, тому цілком закономірним завданням наступного етапу боротьби з захворюванням є розкриття генетичних механізмів, відповідальних за аномалії розвитку нервової трубки.

На нашу думку, у рамках вибраного напрямку досліджень основоположною проблемою є багатофакторність процесу індукції патогенезу, що реалізується на генетичному рівні і що включає складні, до кінця не з'ясовані, механізми взаємодії між генами і взаємовідношення досить широкого кола генів із зовнішнім середовищем. Поставлене завдання, на перший погляд, втрачає актуальність для практичної медицини внаслідок того, що рання діагностика і прогноз частоти захворювання в популяції потребують великої кількості дорогих клінічних досліджень. Проте в лі-

тературі є поодинокі повідомлення, що дозволяють висловити впевненість в успішному розв'язанні проблеми. Як основний напрямок досліджень деякі автори пропонують обрати вивчення ролі поліморфізму фолат-резистентних генів у патогенетичних механізмах індукції захворювання [30]. Перевагу як основному методу досліджень було віддано способу аналізу фолат-залежних генів, що добре зарекомендував себе. Він базується на вивченні вставок і делецій (ins/del) нуклеотидних послідовностей [31]. Результати досліджень популяцій показали, що певна комбінація алелей генотипу матері (гомозиготи del/del гена DHFR, на відміну від ins/ins і ins/del генотипів) є цілком надійним маркером сприятливого прогнозу [32; 33]. Так само в літературі наводяться аргументи на користь певних груп фолат-резистентних генів, поліморфізм яких асоціюється з виникненням пороків нервової трубки людини [8; 9]. Результати сучасних досліджень показують, що гомозиготні генотипи мутації генів, які безпосередньо реагують на фактори зовнішнього середовища (Pax3, neurofibromin1 і grainyhead-like-3), є основними кандидатними генами в рамках даного напрямку [20].

Беручи до уваги різноманітність можливих факторів виникнення ДНТ, вважаємо за доцільне спрямувати дослідження на ідентифікацію більш детальних аномалій або синдромальної діагностики у тому разі, якщо ДНТ асоційоване з повторним виникненням у родині, та сконцентрувати зусилля на більш детальному визначенні мультифакторіальних, хромосомних і синдромальних ДНТ, що дозволить підвищити ефективність пренатальної діагностики та створити ефективну програму індивідуальної прекоцепційної профілактики ДНТ разом із адекватним контролем цієї патології на популяційному рівні.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Геном человека и гены «предрасположенности»*. Введение в предиктивную медицину / В. С. Баранов, Е. В. Баранова, Т. Э. Иващенко, М. В. Асеев. — СПб. : Интермедика, 2000. — 271 с.
2. *Микроанеусомии: их выявление и связь с нарушениями развития* / Л. Я. Левина, Л. И. Барановская, В. Г. Антоненко, В. И. Иванов // Медицинская генетика. — 2006. — Т. 5, № 10. — С. 451-457.
3. *Иванов В. И.* Развитие представлений о хромосомных синдромах за последние полвека / В. И. Иванов, Л. Я. Левина, В. Т. Антоненко // Медицинская генетика. — 2004. — Т. 3, № 12. — С. 556-562.
4. *Иванов В. И.* Дисрегуляционная наследственная патология / В. И. Иванов, Л. Я. Левина, Л. М. Константинова // Дисрегуляционная патология ; под ред. Г. Н. Крыжановского. — М., 2002. — С. 112-126.
5. *Рубцов Н. Б.* Современные методы молекулярно-цитогенетического анализа и диагностики хромосомной патологии / Н. Б. Рубцов, Т. В. Карамышева, Т. А. Гайнер // Геномика — медицине ; под ред. В. И. Иванова, Л. А. Киселева — М. : ИКЦ «Академкнига», 2005. — 219 с.
6. *Kibar Z.* Toward understanding the genetic basis of neural tube defects / Z. Kibar, V. Capra, P. Gros // *Clinical Genetics*. — 2007. — Vol. 71, N 4. — P. 295-310.
7. *Modifier locus for exencephaly in Cecr2 mutant mice is syntenic to the 10q25.3 region associated with neural tube defects in humans* / C. E. Davidson, Q. Li, G. A. Churchill [et al.] // *Physiological Genomics*. — 2007. — Vol. 31. — P. 244-251.
8. *Increased expression of Grainyhead-like-3 rescues spina bifida in a folate-resistant mouse model* / P. Gustavsson, N. D. Greene, D. Lad [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* — 2007. — Vol. 16. — P. 2640-2646.
9. *Gustavsson P.* Grainyhead genes and mammalian neural tube closure. *Birth Defects Res* / P. Gustavsson, A. J. Copp, N. D. Greene // *A Clin. Mol. Teratol.* — 2008. — Vol. 82. — P. 728-735.
10. *Wang H.* Structure and regulation of a polymorphic gene encoding folate receptor type [gamma] / [gamma][prime] / H. Wang, J. F. Ross, M. Ratnam // *Nucleic Acids Research*. — 1998. — Vol. 26, N 9. — P. 2132-2142.
11. *Padmanabhan R.* Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects / R. Padmanabhan // *Congenital Anomalies*. — 2006. — Vol. 46, N 2. — P. 55-67.
12. *Kibar Z.* Toward understanding the genetic basis of neural tube defects / Z. Kibar, V. Capra, P. Gros // *Clinical Genetics*. — 2007. — Vol. 71, N 4. — P. 295-310.
13. *Effects of folic acid fortification on the prevalence of neural tube defects* / S. S. Pacheco, C. Braga, A. Impieri de Souza, J. N. Figueiroa // *Revista de Saúde Pública*. — 2009. — Vol. 43, N 4. — P. 63-70.
14. *Reduction in Neural-Tube Defects after Folic Acid Fortification in Canada* / Ph. de Wals, F. Tairou, M. I. van Allen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357, N 2. — P. 135-142.
15. *Examination of selected national policies towards mandatory folic acid fortification* / M. A. Lawrence, W. Chai, R. Kara [et al.] // *Nutrition Reviews*. — 2009. — Vol. 67, N 1. — P. S73-S78.
16. *Varela-Moreiras G.* Cobalamin, folic acid, and homocysteine / G. Varela-Moreiras, M. M. Murphy, J. M. Scott // *Nutrition Reviews*. — 2009. — Vol. 67, N 1. — P. S69-S72.
17. *Identifying environmental risk factors for human neural tube defects before and after folic acid supplementation* / Y. Liao, J. Wang, X. Li [et al.] // *BMC Public Health*. — 2009. — Vol. 9. — P. 391.
18. *Recent studies on neural tube defects in embryos of diabetic pregnancy: an overview* / S. T. Dheen, S. S. Tay, J. Boran [et al.] // *Curr. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 16, N 18. — P. 2345-2354.
19. *Genetic and biochemical determinants of serum concentrations of monocyte chemoattractant protein-1, a potential neural tube defect risk factor* / Z.-Y. Lu, M. Morales, Khartulyari S. [et al.] // *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. — 2008. — Vol. 82, N 10. — P. 736-741.
20. *Greene N. D.* Genetics of human neural tube defects / N. D. Greene, Ph. Stanier, A. J. Copp // *Hum. Mol. Genet.* — 2009. — Vol. 18. — P. R113-R129.
21. *Harris M. J.* Mouse mutants with neural tube closure defects and their role in understanding human neural tube defects / M. J. Harris, D. M. Juriloff // *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. — 2007. — Vol. 79, N 3. — P. 187-210.
22. *Whole genome-wide linkage screen for neural tube defects reveals regions of interest on chromosomes 7 and 10* / E. Rampersaud, A. G. Bassuk, D. S. Enterline [et al.] // *Journal of Medical Genetics*. — 2005. — Vol. 42. — P. 940-946.
23. *Boyles A. L.* Candidate gene analysis in human neural tube defects / A. L. Boyles, P. Hammock, M. C. Speer // *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. — 2005. — Vol. 135 C, N 1. — P. 9-23.
24. *Davidson C. E.* Modifier locus for exencephaly in *Cecr2* mutant mice is syntenic to the 10q25.3 region associated with neural tube defects in humans / C. E. Davidson, Q. Li, G. A. Churchill [et al.] // *Physiological Genomics*. — 2007. — Vol. 31. — P. 244-251.
25. *118 SNPs of folate-related genes and risks of spina bifida and conotruncal heart defects* / G. M. Shaw, W. Lu, H. Zhu [et al.] // *BMC Med. Genet.* — 2009. — Vol. 10. — P. 49.
26. *Greene N. D.* Genetics of human neural tube defects / N. D. Greene, Ph. Stanier, A. J. Copp // *Hum. Mol. Genet.* — 2009. — Vol. 18. — P. R113-R129.
27. *Hamid A.* New perspectives on folate transport in relation to alcoholism-induced folate malabsorption — association with epigenome stability and cancer development / A. Hamid, N. A. Wani, J. Kaur // *FEBS Journal*. — 2009. — Vol. 276, N 8. — P. 2175-2191.
28. *Folate, Homocysteine and Neural Tube Defects: An Overview* / N. M. van der Put, H. W. van Straaten, F. J. Trijbels, H. J. Blom // *Experimental Biology and Medicine*. — 2001. — Vol. 226. — P. 243-270.
29. *Zhu H.* Importance of gene-environment interactions in the etiology of selected birth defects // H. Zhu, S. Kartiko, R. H. Finnell // *Clinical Genetics*. — 2009. — Vol. 75, N 5. — P. 409-423.
30. *Cavalli P.* Inositol and folate resistant neural tube defects / P. Cavalli, A. J. Copp // *J. Med. Genet.* — 2002. — Vol. 39. — e5.
31. *A 19-Base Pair Deletion Polymorphism in Dihydrofolate Reductase Is Associated with Increased Unmetabolized Folic Acid in Plasma and Decreased Red Blood Cell Folate* / R. D. Kalmbach, S. F. Choumenkovitch, A. P. Troen [et al.] // *Journal of Nutrition*. — 2008. — Vol. 138, N 12. — P. 2323-2327.
32. *An insertion/deletion polymorphism of the dihydrofolate reductase (DHFR) gene is associated with serum and red blood cell folate concentrations in women* / A. Stanislawski-Sachadyn, K. S. Brown, L. E. Mitchell, // *Hum. Genet.* — 2008. — Vol. 123, N 3. — P. 289-295.
33. *Maternal exposure to folic acid antagonists and placenta-mediated adverse pregnancy outcomes* / Sh. W. Wen, J. Zhou, Q. Yang [et al.] // *Canadian Medical Association Journal*. — 2008. — Vol. 179, N 12. — P. 1263-1268.

Висока популяційна частота природжених пороків розвитку (ППР) у новонароджених (2–3%), спорадичний характер їх виникнення в переважній більшості випадків (до 95%), висока частота ембріональних і плодових втрат, обумовлених ППР (80–85%), значний внесок пороків розвитку в структуру причин смертності немовлят, захворюваності та дитячої інвалідності визначають їхнє надзвичайне медичне і соціальне значення для охрони здоров'я. Оцінка значущості генетичного фактора в розвитку групи ДНТ за допомогою сучасних методів молекулярної діагностики дозволить проводити патогенетично обгрунтовану профілактику і контроль розвитку ДНТ на популяційному рівні.

Ключові слова: дефекти нервової трубки, хромосомні аномалії, поліморфізм генів фолатного циклу, профілактика.

High-frequency of birth defects at new-borns (2–3%), sporadic character of their origin in the majority of cases (to 95%), high-frequency of embryonic and fetal losses, due to birth defects (80–85%), meaningful deposit of birth defects in the structure of reasons of neonatal death rate, morbidity and child's disability, determine their extraordinary medical and social value for a health protection. The estimation of meaningfulness of genetic factor in development of group of NTD by the modern methods of molecular diagnostics will allow conducting the pathogenetically grounded prophylaxis and control of development of NTD at population level.

Key words: neural tube defects, chromosomal anomalies, folate cycle genes mutations, prophylaxis.

УДК 616.65-007.61-06:616-008.9

С. С. Шаталюк,

Ф. І. Костєв, *д-р мед. наук, проф.*

ВПЛИВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ НА ПЕРЕБІГ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Одеський державний медичний університет

В останні роки різко зріс інтерес лікарів різних спеціальностей до вивчення метаболічного синдрому (МС). Підвищена зацікавленість обумовлена, у першу чергу, більш високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань при виявленні у пацієнта комплексу компонентів, об'єднаних у МС, порівняно з ризиком, обумовленим окремими його компонентами [1]. Тому визначення МС сьогодні пов'язане саме з серцево-судинними захворюваннями: «Метаболічний синдром — це комплекс метаболічних, гормональних і клінічних порушень, що є факторами ризику серцево-судинних ускладнень» [2].

G. M. Reaven описав чотири складових МС: порушення толерантності до вуглеводів або цукровий діабет (ЦД) типу 2, ожиріння, дисліпопротеїдемія, артеріальна гіпертензія та інсуліно-

резистентність — як об'єднувальний фактор. Проте проведені епідеміологічні дослідження виявили у хворих із МС інші додаткові характерні особливості та продемонстрували зв'язок деяких симптомів з інсулінорезистентністю.

Сьогодні до складу МС запропоновано включати такі симптоми:

— інсулінорезистентність і хронічна компенсаторна гіперінсулінемія;

— порушення толерантності до глюкози або ЦД типу 2;

— артеріальна гіпертензія;

— збільшення маси тіла або виражене ожиріння, відкладення жиру за андройдним типом;

— низький рівень холестерину (ХС) ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ);

— високий рівень ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ);

— гіпертригліцеридемія;

— підвищення рівня фібриногену, зниження фібринолітичної активності крові та схильність до гіперкоагуляції;

— гіперурикемія;

— ендотеліальна дисфункція, у тому числі мікроальбумінурія (у деяких авторів — як окремий фактор) [3; 4].

Існує три класифікації МС: класифікація ВООЗ 1998 р., Міжнародної федерації діабету 2005 р. та АТР III 2001 р., яка була запропонована у США, і включає досить прості критерії діагностики МС. Згідно з цими критеріями, для встановлення діагнозу МС необхідно виявити у пацієнта 3 і більше з нижчеперелічених ознак:

— абдомінальне ожиріння, яке характеризується як окружність талії більше 102 см у чоловіків і понад 88 см у жінок;