
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту

Центральна санітарно-епідеміологічна станція
на водному транспорті

ВІСНИК

МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних результатів
дисертаційних робіт у галузі медичних наук
(Бюлетень ВАК України від 9 червня 1997р. №4)

Зареєстрований в Міністерстві інформації України
Свідоцтво серія КВ № 2830;
перереєстрований у Міністерстві юстиції України 18.11.2010

№ 1 (51)
(січень - березень)

Одеса 2011

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор **А.І. Гоженко**

О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), В. О. Лісобей (науковий редактор), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Є. П. Белобров, О. І. Верба, М. І. Голубятніков, Ю. І. Гульченко, В. М. Євстаф'єв, О. В. Кузнєцов, Т. П. Опаріна, Б. В. Панов, Н. Ф. Петренко, С. А. Праник, Е. М. Псядло, В. Г. Руденко, Л. М. Шафран, К. А. Ярмула

РЕДАКЦІЙНА РАДА

О. К. Асмолов (Одеса), К. Д. Бабов (Одеса), Ю. І. Бажора (Одеса), А. М. Войтенко (Одеса), С. А. Гуляр (Київ), В. М. Запорожан (Одеса), М. Ф. Измеров (Москва), С. Іднані (Індія), Н. К. Казимирко (Луганськ), О. О. Коваль (Київ), М. О. Корж (Харьків), І. Ф. Костюк (Харьків), О. М. Кочет (Київ), Ю. І. Кундієв (Київ), Т. Л. Лебедева (Одеса), В. І. Лузін (Луганськ), В. В. Поворознюк (Київ), А. М. Пономаренко (Київ), М. Г. Проданчук (Київ), А. М. Сердюк (Київ), В. П. Сіденко (Одеса), Ю. Б. Чайковський (Київ)

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту
м. Одеса, вул. Канатна, 92
Телефон/факс: (0482) 728-14-52; 42-82-63
e-mail nymba@mail.ru
Наш сайт - www.medtrans.com.ua

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору..... р.. Підписано до друку..... Формат 70×108/16
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .
Зам №

ISSN 0049-6804

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005
© Центральна санітарно-епідеміологічна станція на водному транспорті, 2010

**ПРОГНОЗУВАННЯ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ БАГАТОПЛІДНІЙ
ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК, ЩО МЕШКАЮТЬ
У ПРИМОРСЬКОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ**

Одеський національний медичний університет

Реферат. В. П. Мищенко, О. І. Подолян **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЛАЦЕНТНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В ПРИМОРСКОМ РЕГИОНЕ УКРАИНЫ.** Обследовано 17 практически здоровых пациенток и 34 женщин с дихориальной двойней с экстрагенитальной патологией и осложненным акушерско-гинекологическим анамнезом. Определяли частоту гомозиготного делеционного нулевого генотипа (0/0), гомозиготного нормального генотипа (+/+) гена GSTP1 методом полимеразной цепной реакции. В группе с дихориальной двойней с экстрагенитальной патологией и осложненным акушерско-гинекологическим анамнезом частота нормальной гомозиготы +/+ составила 5(14,7%), делеционных гомозигот (0/0) - 29(85,2%) наблюдений с коэффициентом OR 8,2 раза.

Ключевые слова : многоплодная беременность, дисфункция плаценты, GSTP1

Реферат. В. П. Мищенко, О. І. Подолян **ПРОГНОЗУВАННЯ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ БАГАТОПЛІДНІЙ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК, ЩО МЕШКАЮТЬ У ПРИМОРСЬКОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ.** Досліджено 17 практично здорових пацієток та 34 жінок з дихоріальною двійнею, обтяжених екстрагенітальною патологією та ускладненим акушерсько-гінекологічним анамнезом. Визначали частоту гомозиготного делеційного нульового генотипа (0/0), гомозиготного нормального генотипа (+/+) гена GSTP1 методом полімеразної ланцюгової реакції. У групі з дихоріальною двійнею, обтяжених екстрагенітальною патологією та ускладненим акушерсько-гінекологічним анамнезом частота нормальних гомозигот +/+ склала 5(14,7%), делеційних гомозигот (0/0) - 29(85,2%) спостережень з коефіцієнтом OR 8,2 рази.

Ключові слова : багатоплідна вагітність, дисфункція плаценти, GSTP1

Summary. V. P. Mitshenko, A. I. Podolian **PROGNOSTICATION OF PLACENTA DISFUNCTION AT MULTIFETATION IN WOMEN DWELLING AT THE SEASHORE REGION OF UKRAINE.** 17 practically healthy women and 34 women with dichorial twins complicated with extragenital pathology and complicated obstetric-gynaecological anamnesis have been examined. The frequency of homozygous deletion of a zero genotype (0/0), homozygous normal genotype (+/+) of gene of GSTP1 have been determined with polymeraz chain reaction. Frequency of normal homozygote +/+ in the group with dichorial twins and extragenital pathology and complicated obstetric-gynaecological anamnesis constituted 5 (14,7%). Deletion homozygote (0/0) was observed in 29 cases (85,2%) of supervisions, coefficient OR 8,2.

Keywords : multifetation, disfunction of placenta, GSTP1

Вступ. Багатоплідну вагітність, яка становить у середньому 2-3% від загальної кількості вагітностей, визнано актуальною проблемою сучасного акушерства і перинатології [1]. За останні 10 років число пологів багатоплідною вагітністю в різних країнах світу зросло у 2 рази [2]. Зростання частоти багатоплідної вагітності пов'язане з широким впровадженням нових репродуктивних технологій, стимуляцією овуляції, заплідненням у жінок віком понад 35 років, генетичною схильністю [3].

В процесі стимуляції овуляції та типу багатоплідної вагітності, порушень менструальної функції певну роль відіграють несприятливі фактори зовнішнього середовища та професійного анамнезу, екоотоксиканти, до яких відносяться деякі токсичні метали [5]. Будучи етіологічними чинниками багатопліддя, дані фактори впливають на умови внутрішньоутробного розвитку плодів, розвиток гестаційних ускладнень, плацентарної дисфункції в наслідок структурної і функціональної перебудови плаценти/плацент, кількості та якості навколоплодових вод [6]. Прогнозуванню плацентарної дисфункції при багатоплідній вагітності у жінок причорноморського регіону не приділяється достатньої уваги.

Глутатіон-S-трансферази (GST) - це ферменти, які каталізують утворення кон'югатів глутатіону із ксенобіотиками. GST $\mu 1$ є мажорним ферментом другої фази детоксикації. Зниження експресії гену даного ферменту може призводити до ушкоджень розвитку плода, еклампсії, плацентарної дисфункції. Дослідження експресії гену GST $\mu 1$ може бути маркером прогнозування плацентарної дисфункції при багатоплідді [4,7].

Метою даного дослідження була розробка прогнозування плацентарної дисфункції при багатоплідній вагітності шляхом співставлення результатів досліджень поліморфізму гену ферменту II фази детоксикації глутатіон-S-трансферази $\mu 1$ при фізіологічному перебігу вагітності та при обтяженому плацентарною дисфункцією у жительок причорноморського регіону.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження була кров 17 умовно практично здорових пацієнток з дихоріальною двійнею (група А) та 34 жінок з дихоріальною двійнею, обтяжених екстрагенітальною патологією та ускладненим акушерсько-гінекологічним анамнезом, які постійно мешкали у зоні приморського регіону зі строком гестації 38-40 тижнів (група Б).

Визначали частоту гомозиготного делеційного нульового генотипа (0/0), гомозиготного нормального генотипа (+/+) гену GST $\mu 1$ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Виконані дослідження взаємовідношення між експресією гену GST $\mu 1$ у жінок при фізіологічному перебігу багатоплідної вагітності та у жінок з дисфункцією плаценти, обтяжених екстрагенітальною патологією і акушерсько-гінекологічним анамнезом. Для цього визначали величину співвідношення шансів (odds ratio, OR) – показник, який показує, у скільки разів можливість бути у групі хворих відрізняється від можливості бути у групі здорових пацієнтів за формулою $OR = (A/B) : (C/D)$, де А і В - % або абсолютне число носіїв нуль – генотипа і плюс – генотипа у групі з дисфункцією плаценти при багатоплідній вагітності, а С і D - тіж ознаки у групі без ознак дисфункції плаценти при багатоплідній вагітності. Дослідження проводились в лабораторії «Гермедтех», для розрахунків брали гомозиготні делеційні генотипи (0/0) та гомозиготні +/+ генотипи поліморфізму гену ферменту GST $\mu 1$.

Методика дослідження базувалася на препаратах ДНК з венозної крові вагітних у кількості 5 мл, до якої добавляли 1 мл STE, 1/10 об'єму розчину SDS ЕДТА до концентрації 50мМ і протеїназу К до кінцевої концентрації 50 мг/мл. Інкубацію проводили при $t +37^{\circ}C$ протягом 12 годин. Суміш охолоджували, додавали 1/10 об'єму 3 М розчину ацетата натрія і рівний об'єм хлороформа, м'яко екстрагували на качалці протягом 15-20 хв при 160 об/хв і центрифугували 10 хв при 8000 об/хв. Кількість виділених препаратів ДНК оцінювали методом електорофореза в агарозному гелі (система відеодокументації Imago) і спектрофотометрично (спектрофотометр MicroWave-X, Biotech). Реакцію ампліфікації проводили у об'ємі 20 мкл з відповідними праймерами на ампліфікаторі PRIMUS (MWG-biotech, Germany) за участі градієнтного блоку для ПЛР (Icycler, Bio – Rad). Частоту різних генотипів GST $\mu 1$ визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Ампліфікаційна суміш у об'ємі 20 мкл містила 5 пМ праймерів для GST $\mu 1$ – 5' – GAA-CTC-CCT-GAA-AAG-CTA-AAG-C- 3'; 5'-GTT-GGG-CTC-AAA-TAT-ACG-GTG-G-3' 2 мкл 10х ПЛР буфера (500мМ трис-НCl, рН 8,8; 150 Мм MgCl₂, 2 мг/мл BSA), 1,0 мМ кожного dNTR і 1,0 од Taq - полімерази. Наявність нормального алеля (+) визначалась на електрофореграмі продуктом ампліфікації молекулярною вагою 271 пар нуклеотидов. Відсутність відповідного фрагмента вказувала на гомозиготність індивідуума по делеційному алелю гену (генотип 0/0).

Результати та їх обговорення

У групі А гомозиготні делеційні алелі 0/0 виявлені у 7(41,2%) випадках, гомозиготні нормальні алелі +/- - у 10(58,8%). У групі Б частота нормальних гомозигот +/- склала 5(14,7%) спостережень (таблиця 1).

Таблиця 1

ЧАСТОТА ГОМОЗИГОТНОГО ДЕЛЕЦІЙНОГО НУЛЬОВОГО ГЕНОТИПА (0/0), ГОМОЗИГОТНОГО НОРМАЛЬНОГО ГЕНОТИПА GSTM1 У ВАГІТНИХ З ДИХОРІАЛЬНОЮ ДВІЙНЕЮ

Групи вагітних	Частота делеційних гомозигот 0/0 генотипа GSTM1		Частота нормальних гомозигот +/- генотипа GSTM1	
	Абс.	%	Абс.	%
Група А, n-17	7	41,2	10	58,8
Група Б, n-34	29	85,2*	5	14,7

Примітка: * - $p < 0,05$ по відношенню до групи А

Частота гомозиготи по нульовому алелю 0/0 GSTM1 в нормі складає 42,2-52,3% у європопуляції. Мешканці причорноморського регіону відносяться до європопуляції, однак частота гомозиготи по нульовому алелю 0/0 GSTM1 у вагітних групи Б з дихоріальною двійнею склала 85,2% (різниця ($p < 0,05$) у показниках по відношенню до групи А достовірна), що суттєво відрізняється від загальноновизнаних фактів і потребує більш детального вивчення на великій вибірці пацієнтів.

Нами враховано величину співвідношення шансів: у скільки разів можливість при дихоріальній двійні мати дисфункцію плаценти, обтяженої екстрагенітальною патологією і акушерсько-гінекологічним анамнезом, відрізняється від можливості бути у групі здорових пацієнтів.

У групі Б коефіцієнт $OR = (A/D) : (C/D) = (85,7 : 14,7) : (41,2 : 58,8) = 5,8 : 0,7 = 8,2$ рази ($p < 0,05$). Виходячи з одержаних результатів, можна зробити припущення з великою вірогідністю про суттєвий зв'язок поліморфізму по 0/0 алелям гена GSTM1 з наявністю дисфункції плаценти при багатоплідній вагітності, обтяженої екстрагенітальною патологією і акушерсько-гінекологічним анамнезом.

Так як GST M1 є мажорним ферментом другої фази детоксикації, зниження його експресії може призводити до ушкоджень розвитку плода, преклампсії, плацентарної дисфункції.

У підтвердження цього припущення та для вивчення взаємозв'язку гестаційних ускладнень з наявністю поліморфізму по 0/0 алелям гена GSTM1 нами проаналізовано частоту і вид ускладнень перебігу вагітності (таблиця 2).

Таблиця 2

ЧАСТОТА ТА ВИД УСКЛАДНЕНЬ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ

Вид ускладнення	Група Б, n-34		Група А, n-17	
	Абс.	%	Абс.	%
Ранній токсикоз	34	100	9	52,9
Загроза викидня	14	41,2	2	11,8
Передчасні пологи	22	64,7	2	11,8
Анемія I-го ступеню тяжкості	9	26,5	1	5,9
Плацентарна дисфункція	27	79,4	4	23,5

За даними клінічної оцінки перебігу вагітності встановлено достовірну залежність між частотою поліморфізму по 0/0 алелям гена GSTM1 і наявністю гестаційних ускладнень. У 34(100%) вагітних групи Б вагітність була ускладнена раннім токсикозом різного ступеня тяжкості, у 14(41,2%) – загрозою викидня, у 22(64,7%) - передчасними пологами, у 9(26,5%) - анемією I ступеня тяжкості з середніми показниками гемоглобіну 115 ± 2 Г/л, загального протеїну - 63 ± 2 Г/л. Плацентарна дисфункція у третьому триместрі діагностована і підтверджена даними гістоморфологічного дослідження плацент у 27(79,4%) пацієнток основної групи.

В той же час, у групі А відмічено достовірне зниження перерахованих гестаційних ускладнень у 1,9; 3,5; 5,5; 4,5; 3,4 рази відповідно.

Таким чином, нульові алелі гена GST μ 1 є ведучими промоутерами ризику розвитку дисфункції плаценти у жінок з дихоріальною двійнею, обтяжених екстрагенітальною патологією та ускладненим акушерсько-гінекологічним анамнезом.

Висновки:

При вивченні поліморфізму гена детоксикації ксенобіотиків GST μ 1 встановлені достовірні відмінності у гомозигот по нульовому алелю у групі вагітних з наявністю дисфункції плаценти при багатоплідній вагітності.

Одержані результати свідчать про участь делеційного алеля гена GST μ 1 у патогенезі дисфункції плаценти і дозволяють розглядати його молекулярний скринінг у якості важливого прогностичного теста, але потребують більш досконального мультифакторного дослідження.

Література

1. Аклеев А. В. Частота многоплодных родов у женщин, подвергшихся хроническому радиационному воздействию в населенных пунктах на реке Тече / А. В. Аклеев, С. А. Шалагинов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2010. - №3. – С. 29-36.

2. Вдовиченко Ю. П. Перинатальні наслідки багатоплідності / Ю. П. Вдовиченко, А. В. Ткаченко // Одеський медичний журнал. – 2005. - №2(88). – С.56 – 60.

3. Гусева О. И. Особенности роста плодов и региональные фетометрические нормативы при беременности двойней в зависимости от их хориальности / О.И.Гусева, Н.А.Филиппова // Пренатальная диагностика. – 2009. -№2. –С.105-111.

4. Деякі аспекти регуляції транскрипції гена глутатіон-S-трансферази P1 у плаценті людини / А. М. Солончак, О. П. Марценюк, Й. Жешовська-Вольни [та ін.] // Укр. біохім. журнал. - 2007. - №4. - Т. 79. - С.67-74.

5. Маслянюк Н.А. Многоплодная беременность после экстракорпорального оплодотворения как фактор риска недоношенности и задержки внутриутробного развития / Н. А. Маслянюк // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. - №1. – С. 116-121.

6. Фанченко Н. Д. Пренатальная диагностика при многоплодной беременности / Н. Д. Фанченко, Н. А. Каретникова, А. М. Стыгар [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. - №2. - С. 29 - 34.

7. Glutathione S-transferase μ 1 and N-acetyltransferase -2 genetic polymorphisms and exposure to tobacco smoke in nonsmoking and smoking lung cancer patients and population control / F. Nyberg, S. M. Hou, K. Hemmiki [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers. Rev. - 1998. - V. 7, № 10. - P. 875-883.

УДК 616.233-002-036.12

Н. А. Мацегора, Г. В. Мисюна

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Одесский национальный медицинский университет

Реферат. Н. А. Мацегора, Г. В. Мисюна **ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ.** В работе исследовались эпидемиологические критерии и факторы риска больных с сочетанной патологией, включающей артериальную гипертензию и хронические обструктивные заболевания лёгких (80 человек). Проведен анализ активности позиции пациентов к лечению, уровня артериального давления, частоты осложнений и летальности.

© Н. А. Мацегора, Г. В. Мисюна