

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

# Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології

Науково-практичний журнал  
заснований у 2008 р.

## 2(20)/2017

ТДМУ, «Укрмедкнига»  
Тернопіль – 2017

### **Редакційна колегія**

А. В. Бойчук, Н. В. Банадига, Єва Барг, Ю. П. Вдовиченко, Б. М. Венцівський, С. М. Геряк,  
О. З. Гнатейко, Л. М. Маланчук, В. В. Камінський, І. О. Марінкін, Л. Б. Маркін, В. І. Медведь,  
Г. А. Павлишин, В. В. Подольський, Т. Ф. Татарчук, О. Є. Федорців, С. В. Хміль

### **Редакційна рада**

О. А. Андрієць (Чернівці), Б. М. Бегош (Тернопіль), Л. В. Беш (Львів), О. П. Гнатко (Київ),  
О. В. Грищенко (Харків), Д. О. Добрянський (Львів), С. І. Жук (Київ),  
Ю. С. Корчинський (Львів), О. М. Макаруч (Івано-Франківськ),  
В. А. Маляр (Ужгород), В. Ф. Нагорна (Одеса), С. Л. Няньківський (Львів),  
В. В. Поворознюк (Київ), В. І. Пирогова (Львів), А. Я. Сенчук (Київ),  
В. О. Синицька (Тернопіль), Г. В. Сорокман (Чернівці), О. І. Хлібовська (Тернопіль),  
О. М. Юзько (Чернівці), А. П. Юрцева (Івано-Франківськ)

**Головний редактор – А. В. Бойчук**  
**Відповідальний секретар – Б. М. Бегош**

**Свідоцтво про державну реєстрацію: серія КВ № 13686-2660Р**

**Передплатний індекс: 99879**

*Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт з медицини (додаток до Постанови Президії ВАК України від 27.05.2009 р. № 1-05/2). Перереєстровано 06.03.2015 р. (наказ № 261).*

Відповідальність за зміст, достовірність і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Редакція не несе відповідальності за достовірність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікаціях. При передруці або відтворенні повністю чи частково матеріалів журналу «Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології» посилання на журнал обов'язкове.

Рекомендовано до видання вченою радою ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (протокол № 14 від 25.04.2017 р.).

---

---

Редагування і коректура  
Технічний редактор  
Комп'ютерна верстка  
Дизайн обкладинки

*Ситар Віта, Сороката Наталія, Марченко Віта  
Демчишин Світлана  
Яскілка Зоряна  
Кушик Павло*

Підп. до друку 26.04.2017. Формат 60×84/8. Папір офсет. № 1. Гарнітура Arimo.  
Друк офсет. Ум. друк. арк. 12,32. Обл.-вид. арк. 16,11. Тираж 600. Зам. № 220.

Видавець і виготівник ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»  
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА  
Тел.: (0352) 43-49-56; Факс: (0352) 52-41-83  
E-mail: journaltdmy@gmail.com

©ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», 2017.  
©«Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології», 2017.

---

---

## Зміст

## Contents

---

### Педіатрія

---

- Каменщик А. В. ОДНОНУКЛЕОТИДНІ ПОЛІМОРФІЗМИ  
*RS11665469, RS724256, RS754505* ГЕНА *NFATC1* ТА 5  
*RS2229309* ГЕНА *NFATC4* В ДІТЕЙ З ДВОСТУЛКО-  
ВИМ АОРТАЛЬНИМ КЛАПАНОМ СЕРЦЯ
- Косовська Т. М., Чорномидз І. Б., Косовська В. О. АНО-  
МАЛАД П'ЄРА РОБЕНА В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ 10  
ПЕДІАТРА
- Строй О. А., Сліпачук Л. В., Антошкіна А. М., Казакова Л. М.  
КОРЕКЦІЯ ЛАКТАЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В ДІТЕЙ 15  
ГРУДНОГО ВІКУ З ПРОЯВАМИ АЛЕРГІЇ НА ХАРЧОВІ  
ПРОДУКТИ
- Юсупов Ш. А., Мардыева Г. М., Бахритдинов Б. Р. ОСО-  
БЕННОСТИ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕМИОТИКИ 21  
ПРИ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

---

### Pediatrics

---

- Kamenshchuk A. V. *RS11665469, RS724256, RS754505*  
SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF  
*NFATC1* GENE AND *RS2229309* OF *NFATC4* GENE IN  
CHILDREN WITH BICUSPID AORTIC VALVE
- Kosovska T. M., Chornomydz I. B., Kosovska V. O. ANO-  
MALAD OF PIERRE-ROBIN IN CLINICAL PRACTICE  
OF PEDIATRICIAN
- Stroy O. A., Slipachuk L. V., Antoshkina A. M., Kaza-  
kova L. N. CORRECTION OF LACTOSE DEFICIENCY IN  
INFANTS WITH SYMPTOMS OF ALLERGY TO FOODS
- Yusupov Sh. A., Mardiyeva G. M., Bahritdinov B. R. PECU-  
LIARITIES OF X-RAY SEMIOTICS IN PNEUMONIA IN  
CHILDREN OF EARLY AGE

---

### Акушерство та гінекологія

---

---

### Obstetrics and Gynecology

---

- Бойчук А. В., Існюк Н. О. ДЕЯКІ АСПЕКТИ ВПЛИВУ ДИС-  
ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ВИНИКНЕННЯ 25  
ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ
- Бойчук А. В., Шадрина В. С., Сопель В. В., Худобяк В. О.  
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ПАТОЛОГІЧНИХ 31  
ПРОЦЕСІВ ШИЙКИ МАТКИ В ЖІНОК ІЗ ЕНДОКРИН-  
НИМ НЕПЛІДДЯМ
- Громова А. М., Дауи Мохамед Анвар, Ляховская Т. Ю.,  
Кетова Е. Н. СОСТОЯНИЕ БИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИ- 36  
ЩА БЕРЕМЕННЫХ ПРИ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ  
ПЛОДА
- Колесник О. О., Рибін А. І. ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВ-  
НОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ 40
- Корниенко С. М. ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО  
ЭНДОМЕТРИТА В ПОЗДНЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ 47  
И ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ
- Маркін Л. Б., Ященко Л. М. МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ  
ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТИ ПРИ ПЕРЕНОШЕНІЙ 53  
ВАГІТНОСТІ
- Нікітіна І. М. ОСОБЛИВОСТІ БІОЦЕНОЗУ ТА ФУНКЦІО-  
НАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ВАГІНАЛЬНОГО ЕПІТЕЛІУ 61  
ПРИ МІСЦЕВОМУ ЛІКУВАННІ НЕСПЕЦИФІЧНОГО  
ВАГІНІТУ
- Нітефор Л. В. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОГІСТО-  
ХІМІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ САРКОМ ТА ФІЛОЇДНИХ 67  
ПУХЛИН ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ
- Павловська О. М., Павловська К. М., Лавриненко Г. Л.,  
Краснова Ж. О. ОСОБЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ГЕНІТО- 74  
УРИНАРНОГО МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМУ  
В ЖІНОК
- Рожковська Н. М., Ситник П. В., Голубенко М. Ю., Са-  
довнича О. О. ЛЕЙКОЦИТАРНІ ІНДЕКСИ У ПРО- 78  
ГНОЗУВАННІ КЛІНІЧНИХ НАСЛІДКІВ ЗАПАЛЬНИХ  
ПРОЦЕСІВ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

- Boichuk A. V., Isniuk N. O. SOME ASPECTS OF THE IM-  
PACT OF THYROID DYSFUNCTION ON THE OCCUR-  
RENCE OF UTERINE LEIOMYOMA
- Boichuk A. V., Shadrina V. S., Sopel V. V., Khudobiak V. O.  
MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS OF PATHOLOGICAL  
PROCESSES OF CERVIX IN WOMEN WITH ENDOCRINE  
INFERTILITY
- Gromova A. M., Daoui Mohamed Anwar, Lyachovskaya T. Y.,  
Ketova E. N. STATE OF VAGINAL BIOCECENOSIS IN  
PREGNANTS WITH ANTENATAL DEATH OF FETUS
- Kolesnik O. O., Rybin A. I. PREDICTION OF TREATMENT EF-  
FICIENCY IN PATIENTS WITH THE OVARIAN CANCER
- Korniyenko S. M. TREATMENT OF CHRONIC ENDOMETRI-  
TIS IN THE LATE REPRODUCTIVE AND PREMENO-  
PAUSAL PERIOD
- Markin L. B., Yashchenko L. M. MORPHOFUNCTIONAL  
FEATURES OF PLACENTA DURING POST-TERM  
PREGNANCY
- Nikitina I. M. PECULIARITIES OF BIOCECENOSIS AND FUNC-  
TIONAL ACTIVITY OF VAGINAL EPITHELIUM IN LOCAL  
TREATMENT OF NONSPECIFIC VAGINITIS
- Nitefor L. V. CLINICAL FEATURES OF THE IMMUNOHIS-  
TOCHEMICAL DIAGNOSIS OF BREAST SARCOMAS  
AND PHYLLODES TUMOURS
- Pavlovska O. M., Pavlovska K. M., Lavrynenko G. L., Kras-  
nova Zh. O. CORRECTION FEATURES OF THE GENI-  
TOURINARY SYNDROME OF MENOPAUSE
- Rozhkovska N. M., Sytnyk P. V., Golubenko M. Y., Sa-  
dovnycha O. O. LEUKOCYTE INDEXES IN PREDICT-  
ING OF CLINICAL OUTCOMES OF WOMEN'S PELVIC  
INFLAMMATORY DISEASES

- 
- 
- Ткаліч В. В., Гетьман В. Г., Соколов В. В., Мясніков Д. В.,  
Неділя Ю. В., Галак В. І., Бабій Н. П., Ткаліч В. О., Біла В. В. СПОНТАННИЙ ПНЕВМОТОРАКС ПІД ЧАС  
ВАГІТНОСТІ. ОСНОВНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ,  
ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ПНЕВМОТОРАКСУ І ВЕДЕННЯ  
ПОЛОГІВ
- Чорненька Г. М., Корда І. В., Боднар Я. Я. ОСОБЛИВОСТІ  
ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЇ СОМАТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ ТА  
СТРУКТУРНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ ЕНДОМЕТРІЯ В  
ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ІЗ ПЕРВИННИМ  
І ВТОРИННИМ НЕПЛІДДЯМ
- Макарчук О. М., Дзьомбак В. Б. ОСОБЛИВОСТІ РЕ-  
ПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦІАЛУ В ЖІНОК ІЗ ПО-  
РУШЕННЯМ СТАНОВЛЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ  
ФУНКЦІЇ В АНАМНЕЗІ ІЗ ВРАХУВАННЯМ ІНДЕКСУ  
МАСИ ТІЛА
- Подольський Вл. В., Подольський В. В. ПЕРЕКИСНЕ  
ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ЯК ПРОЯВ ОКСИДАТИВНОГО  
СТРЕСУ В ОРГАНІЗМІ ЖІНОК ІЗ ЗМІНАМИ РЕПРО-  
ДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я НА ТЛІ СОМАТОФОРМНИХ  
ЗАХВОРЮВАНЬ ІЗ ПОРУШЕННЯМИ ВЕГЕТАТИВНО-  
ГО ГОМЕОСТАЗУ
- Tkalich V. V., Getman V. H., Sokolov V. V., Myasnikov D. V.,  
Nedilya Yu. V., Galak V. I., Babiy N. P., Tkalich V. O.,  
Bila V. V. SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX DURING  
PREGNANCY. MAIN ASPECTS OF DIAGNOSTICS,  
TACTICS OF TREATMENT OF PNEUMOTHORAX AND  
MANAGEMENT OF BIRTH
- Chornenka G. M., Korda I. V., Bodnar Ya. Ya. FEATURES  
OF EXTRA-SOMATIC DISEASES AND STRUCTURAL  
TRANSFORMATION OF THE ENDOMETRIUM OF  
WOMEN IN REPRODUCTIVE AGE WITH PRIMARY  
AND SECONDARY INFERTILITY
- Makarchuk O. M., Dziombak V. B. CHARACTERISTICS  
OF REPRODUCTIVE POTENTIAL IN WOMEN  
WITH A DISORDER OF MENSTRUAL FUNCTION  
REGULARIZATION IN ANAMNESIS TAKING INTO  
ACCOUNT BODY MASS INDEX
- Podolskyi V. V., Podolskyi V. V. LIPID PEROXIDATION, AS  
A RESULT OF OXIDATIVE STRESS IN WOMEN WITH  
CHANGES OF REPRODUCTIVE HEALTH ON THE  
BACKGROUND OF SOMATOFORM DISEASES WITH  
VIOLATIONS OF AUTONOMIC HOMEOSTASIS

УДК 616.126.5-074-053.2  
DOI 10.11603/24116-4944.2017.2.7806

© А. В. Каменщик

Запорізький державний медичний університет

## ОДНОНУКЛЕОТИДНІ ПОЛІМОРФІЗМИ RS11665469, RS724256, RS754505 ГЕНА NFATC1 ТА RS2229309 ГЕНА NFATC4 В ДІТЕЙ З ДВОСТУЛКОВИМ АОРТАЛЬНИМ КЛАПАНОМ СЕРЦЯ

**Мета дослідження** – встановити розподіл генотипів у поліморфізмах *rs7240256*, *rs11665469*, *rs754505* гена *NFATC1* та *rs2229309* гена *NFATC4* в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця (ДАК) та іншими уродженими вадами серця (УВС) без аномалій серцевих клапанів.

**Матеріали та методи.** Проведено генотипування з визначенням вказаних поліморфізмів у 39 дітей з діагностованим ДАК, 42 дітей з УВС без аномалій клапанів та 51 дитини контрольної групи. Розподіл генотипів перевіряли на відповідність тесту Харді – Вайнберга за допомогою критерію  $\chi^2$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** У поліморфізмі *rs754505* гена *NFATC1* у всіх групах дітей у 90 % випадків переважали гомозиготні генотипи (92,68, 90 та 87,1 % відповідно;  $p > 0,05$ ). При розподілі генотипів поліморфізму *rs7240256* гена *NFATC1* у хворих з ДАК спостерігали переважання гомозиготного генотипу *TT* порівняно як із *CT* (58,97 та 28,20 % відповідно;  $p < 0,05$ ), так і з *CC* (58,97 та 20,51 % відповідно;  $p < 0,05$ ). При розподілі генотипів поліморфізму *rs11665469* гена *NFATC1* в дітей з ДАК та УВС домінували гомозиготні генотипи (76,85 і 66,6 % відповідно;  $p < 0,05$ ) та переважав генотип *TT* у хворих з ДАК порівняно як з контролем (17,95 та 1,96 % відповідно;  $p < 0,05$ ), так і з УВС (17,95 та 4,76 % відповідно;  $p < 0,05$ ). У групі хворих з ДАК тест Харді – Вайнберга набував достовірних значень ( $\chi^2=12,91$ ;  $p=0,002$ ). У поліморфізмі *rs2229309* гена *NFATC4* в дітей з ДАК спостерігали переважання гомозиготних генотипів за рахунок збільшення відносної частоти генотипу *GG*.

**Висновки.** Встановлено переважання гомозиготних генотипів гена *NFATC1* в дітей з ДАК у поліморфізмах *rs7240256* та *rs11665469* з переважанням генотипу *TT*, а також переважання відносної частоти генотипу *GG* у поліморфізмі *rs2229309* гена *NFATC4*.

**Ключові слова:** однонуклеотидні поліморфізми; діти; уроджені вади серця; двостулковий аортальний клапан; генотипування.

## ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ RS11665469, RS724256, RS754505 ГЕНА NFATC1 И RS2229309 ГЕНА NFATC4 У ДЕТЕЙ С ДВУСТВОРЧАТЫМ АОРТАЛЬНЫМ КЛАПАНОМ СЕРДЦА

**Цель исследования** – установить распределение генотипов в полиморфизмах *rs7240256*, *rs11665469*, *rs754505* гена *NFATC1* и *rs2229309* гена *NFATC4* у детей с двустворчатый аортальным клапаном сердца (ДАК) и другими врожденными пороками сердца (ВПС) без аномалий сердечных клапанов.

**Материалы и методы.** Проведено генотипирование с определением указанных полиморфизмов у 39 детей с диагностированным ДАК, 42 детей с ВПС без аномалий клапанов и 51 ребенка контрольной группы. Распределение генотипов проверяли на соответствие тесту Харди – Вайнберга с помощью критерия  $\chi^2$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** В полиморфизме *rs754505* гена *NFATC1* во всех группах детей в 90 % случаев преобладали гомозиготные генотипы (92,68, 90 и 87,1 % соответственно;  $p > 0,05$ ). При распределении генотипов полиморфизма *rs7240256* гена *NFATC1* у больных с ДАК наблюдали преобладание гомозиготного генотипа *TT* по сравнению как с *CT* (58,97 и 28,20 % соответственно;  $p < 0,05$ ), так и с *CC* (58,97 и 20,51 % соответственно;  $p < 0,05$ ). При распределении генотипов полиморфизма *rs11665469* гена *NFATC1* у детей с ДАК и ВВС доминировали гомозиготные генотипы (76,85 и 66,6 % соответственно;  $p < 0,05$ ) и преобладал генотип *TT* у больных с ДАК по сравнению как с контролем (17,95 и 1,96 % соответственно;  $p < 0,05$ ), так и с ВВС (17,95 и 4,76 % соответственно;  $p < 0,05$ ). В группе больных с ДАК тест Харди – Вайнберга приобретал достоверные значения ( $\chi^2=12,91$ ;  $p=0,002$ ). В полиморфизме *rs2229309* гена *NFATC4* у детей с ДАК наблюдали преобладание гомозиготных генотипов за счет увеличения относительной частоты генотипа *GG*.

**Выводы.** Установлено преобладание гомозиготных генотипов гена *NFATC1* у детей с ДАК в полиморфизмах *rs7240256* и *rs11665469* с преобладанием генотипа *TT*, а также преобладание относительной частоты генотипа *GG* в полиморфизме *rs2229309* гена *NFATC4*.

**Ключевые слова:** однонуклеотидные полиморфизмы; дети; врожденные пороки сердца; двустворчатый аортальный клапан; генотипирование.

## RS11665469, RS724256, RS754505 SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF NFATC1 GENE AND RS2229309 OF NFATC4 GENE IN CHILDREN WITH BICUSPID AORTIC VALVE

**The aim of the study** – to reveal the distribution of genotypes in the polymorphisms *rs7240256*, *rs11665469*, *rs754505* of the *NFATC1* gene and *rs2229309* of the *NFATC4* gene in children with a bicuspid aortic valve of the heart (BAV) and other congenital heart defects (CHD) without cardiac valve anomalies.

**Materials and Methods.** Genotyping with determination of these polymorphisms in 39 children with diagnosed BAV, in 42 children with CHD without valve anomalies and 51 children in the control group was conducted. The distribution of genotypes was checked for compliance with the Hardy-Weinberg test using the  $\chi^2$  criterion.

**Results and Discussion.** In the polymorphism *rs754505* of the *NFATC1* gene the homozygous genotypes dominated in 90 % of cases (92.68 %, 90 % and 87.1 %, respectively,  $p > 0.05$ ). In the distribution of the genotypes of polymorphism *rs7240256* of the *NFATC1* gene the prevalence of the homozygous *TT* genotype was observed in BAV patients as compared to *CT* (58.97 % and 28.20 %, respectively,  $p < 0.05$ ), as well as to *CC* (58.97 % and 20.51 %, respectively,  $p < 0.05$ ). In the distribution of the genotypes of polymorphism *rs11665469* of the *NFATC1* gene in children with BAV and VSD the homozygous genotypes dominated (76.85 % and 66.6 %, respectively,  $p < 0.05$ ) and the *TT* genotype prevailed in BAV patients compared to the control (17.95 % and 1.96 %, respectively,  $p < 0.05$ ), as well as to VSD (17.95 % and 4.76 %, respectively,  $p < 0.05$ ). In the group of children with BAV the Hardy-Weinberg test had significant values ( $\chi^2=12.91$ ;  $p=0.002$ ). In the polymorphism *rs2229309* of the *NFATC4* gene in children with BAV we observed the prevalence of the homozygous *GG* genotype due to the increase in the relative frequency of the *GG* genotype.

respectively,  $p < 0.05$ ) and CC (58.97 % and 20.51 %, respectively,  $p < 0.05$ ). When the genotypes of the gene polymorphism rs11665469 of the NFATC1 gene were distributed, the homozygous genotypes dominated in children with BAV and CHD (76.85 % and 66.6 %, respectively,  $p < 0.05$ ), and the TT genotype predominated in patients with BAV against control (17.95 % and 1.96 % respectively,  $p < 0.05$ ), and the CHD (17.95 % and 4.76 % respectively,  $p < 0.05$ ). In the BAV group the Hardy-Weinberg test had the significant differences ( $\chi^2 = 12.91$ ,  $p = 0.002$ ). In the polymorphism rs2229309 of the NFATC4 gene in children with BAV the homozygous genotypes predominated due to an increase in the relative frequency of the GG genotype.

**Conclusions.** There was established a prevailing of homozygous genotype in rs7240256 and rs11665469 polymorphisms with prevailing of the TT genotype in children with BAV and prevailing of relative frequency of GG genotype in rs2229309 polymorphism of NFATC4 gene.

**Key words:** single nucleotide polymorphisms; children; congenital heart diseases; bicuspid aortic valve; genotyping.

**ВСТУП.** Гени сімейства нуклеарного фактора активованих Т-клітин (NFATC) належать до факторів транскрипції та мають системний вплив у організмі людини з експресією в різних органах і тканинах, регулюючи процеси морфогенезу, росту, гіпертрофії та імунної відповіді [1–3]. Відомо також, що вони беруть участь у формуванні клапанного апарату серця впродовж внутрішньоутробного розвитку [4]. Ці гени представлені 5 відомими ізоформами, з яких найбільш вивченими є NFATC1 та NFATC4, що експресуються, у тому числі, в міокарді при активації сигнального шляху кальциневрину і беруть участь у відповідних реакціях при його ремоделюванні та гіпертрофії [5, 6]. З іншого боку, в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця (ДАК) постнатальний перебіг даної вади супроводжується гіпертрофією міокарда та змінами геометрії серцевих камер [7]. При цьому було продемонстровано, що саме поліморфізми rs7240256, rs11665469, rs754505 гена NFATC1 асоційовані з дефектом міжшлуночкової перетинки, а NFATC1<sup>-/-</sup> нокаутні мишачі ембріони не мають ознак формування серцевих клапанів [8]. З огляду на вищенаведене, встановлення переважання певних алелів у поліморфізмах зазначених генів може мати діагностичне та прогностичне значення в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – встановити розподіл генотипів у поліморфізмах rs7240256, rs11665469, rs754505 гена NFATC1 і rs2229309 гена NFATC4 в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця та іншими уродженими вадами серця (УВС), що не супроводжуються аномаліями серцевих клапанів.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Відповідно до мети дослідження, вказані поліморфізми генів NFATC1 та NFATC4 визначали у 3 групах дітей. Першу групу становили 39 дітей середнього віку – (10,2±0,7) року, яким за допомогою доплерехокардіографії встановлено діагноз ДАК. До другої групи ввійшли 42 дитини середнього віку – (12,8±0,5) року, в яких було виявлено УВС без ураження серцевих клапанів. Контрольну групу склали

51 умовно-здорово дитина середнього віку – (10,9±0,8) року. Доплерографічне дослідження з визначенням стандартних параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки проводили за допомогою сканера «Medison – 8000» з датчиком 2,5 МГц. Для генотипування були використані зразки тотальної ДНК людини, яку виділяли із цільної крові відповідно до інструкції виробника за допомогою комплекту реагентів «ДНК-експрес-кровь-плюс» («Литех», Росія). Генотипування за допомогою TaqMan проб здійснювали на ампліфікаторі CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США). Полімеразну ланцюгову реакцію для TaqMan генотипування проводили згідно з інструкцією Applied Biosystems (США). Розподіл генотипів досліджуваного поліморфного локусу перевіряли на відповідність тесту Харді – Вайнберга за допомогою критерію  $\chi^2$  та відношення шансів (odds ratio, OR), використовуючи програмний калькулятор «Випадок-контроль» ([http://gen-exp.ru/calculator\\_or.php](http://gen-exp.ru/calculator_or.php)). Статистичну обробку проводили за допомогою програмного модуля Statistica 6.0. Для порівняння частот алелів між групами використовували критерій Стюдента і критерій  $\chi^2$  або точний тест Фішера при кількості спостережень менше 5. Відмінності вважали значущими при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.**

Розподіл генотипів поліморфізму rs754505 гена NFATC1 у 3 вищезазначених групах дітей представлено в таблиці 1. У всіх досліджуваних групах переважали гомозиготні генотипи – у 38 (92,68 %) хворих з ДАК, 36 (90 %) дітей з УВС та 42 дітей (87,1 %) контрольної групи ( $p > 0,05$ ). При цьому достовірних розбіжностей у розподілі між групами як гомозиготних, так і гетерозиготних генотипів також не було ( $p > 0,05$ ). Відхилення від рівноваги в тесті Харді – Вайнберга як у групі дітей з ДАК ( $\chi^2 = 0,91$ ;  $p = 0,64$ ), так і в групі хворих з УВС ( $\chi^2 = 0,52$ ;  $p = 0,77$ ) не спостерігали (табл. 2, 3).

Розподіл генотипів поліморфізму rs7240256 гена NFATC1 наведено в таблиці 4. У групі хворих з ДАК спостерігали переважання гомозиготного генотипу TT

Таблиця 1. Розподіл генотипів поліморфізму rs754505 гена NFATC1 в дітей з двостулковим аортальним клапаном при інших уроджених вадах серця без клапанних аномалій та у контрольній групі

Група хворих	Генотип		
	AG	GG	AA
ДАК (n=41)	3 (7,31 %)	30 (73,17 %)	8 (19,51 %)
УВС (n=40)	4 (10 %)	28 (70 %)	8 (20 %)
Контроль (n=48)	6 (12,5 %)	35 (72,52 %)	7 (14,58 %)

Примітка. Тут і в таблицях 4, 7, 9: \* –  $p < 0,05$  між ДАК та контролем; \*\* –  $p < 0,05$  між УВС та контролем; \*\*\* –  $p < 0,05$  між УВС і ДАК.



Таблиця 2. Тест Харді – Вайнберга за загальною моделлю наслідування для частот алелів поліморфізму *rs754505* гена *NFATC1* в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця

Генотип	ДАК	Контроль	$\chi^2$	<i>p</i>	OR	
	n=41	n=48			значення	95 % CI
A/A	0.195	0.146	0.91	0.64	1.42	0.47 – 4.32
A/G	0.073	0.125			0.55	0.13 – 2.36
G/G	0.732	0.729			1.01	0.40 – 2.59

Таблиця 3. Тест Харді – Вайнберга за загальною моделлю наслідування для частот алелів поліморфізму *rs754505* гена *NFATC1* в дітей з уродженими вадами серця

Генотип	УВС	Контроль	$\chi^2$	<i>p</i>	OR	
	n=40	n=48			значення	95 % CI
A/A	0.200	0.146	0.52	0.77	1.46	0.48 – 4.46
A/G	0.100	0.125			0.78	0.20 – 2.97
G/G	0.700	0.729			0.87	0.34 – 2.19

Таблиця 4. Розподіл генотипів поліморфізму *rs7240256* гена *NFATC1* в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця при інших уроджених вадах серця без клапанних аномалій та у контрольній групі

Група хворих	Алель		
	СТ	ТТ	СС
ДАК (n=39)	1 (28,20 %) <sup>***</sup>	23 (58,97 %)	8 (20,51 %) <sup>***</sup>
УВС (n=41)	20 (48,78 %)	19 (46,34 %)	2 (4,88 %) <sup>**</sup>
Контроль (n=48)	19 (39,58 %)	22 (45,83 %)	7 (14,58 %)

порівняно як із СТ (58,97 та 28,20 % відповідно;  $p < 0,05$ ), так і з СС (58,97 та 20,51 % відповідно;  $p < 0,05$ ), що зумовлювало відносне переважання гомозиготних генотипів у цій групі дітей (79,48 і 28,20 % відповідно;  $p < 0,05$ ).

Водночас у дітей з УВС і в контрольній групі гомо- та гетерозиготні алелі були розподілені більш рівномірно (48,78 % проти 51,22 % і 39,58 % проти 60,41 % відповідно;  $p > 0,05$ ). Слід також зазначити, що в дітей з ДАК алель СС переважав порівняно з хворими з УВС (20,51 і 4,88 % відповідно;  $p < 0,05$ ), а в дітей з УВС його частота була достовірно меншою порівняно з контрольною групою (4,88 та 14,58 % відповідно;  $p < 0,05$ ). Тест Харді – Вайнберга не виявив відхилення від рівноваги в цих двох групах (табл. 5, 6).

Розподіл генотипів поліморфізму *rs11665469* гена *NFATC1* показано в таблиці 7. У дітей з ДАК та УВС, порівняно з контрольною групою, домінували гомозиготні алелі (76,85 і 66,6 % відповідно;  $p < 0,05$ ), водночас у контрольній групі мав місце рівномірний розподіл між гомо- та гетерозиготними алелями (45,54 та 54,9 % відповідно;  $p > 0,05$ ). Іншою особливістю розподілу генотипів при даному поліморфізмі гена *NFATC1* стало значне переважання алеля ТТ у дітей з ДАК порівняно як з контролем (17,95 і 1,96 % відповідно;  $p < 0,05$ ), так і з групою хворих з УВС (17,95 та 4,76 % відповідно;  $p < 0,05$ ). При цьому в групі дітей з ДАК відхилення від рівноваги у тесті Харді – Вайнберга набувало достовірних значень ( $\chi^2 = 12,91$ ;  $p = 0,002$ ) (табл. 8). Точний тест Фішера при по-

Таблиця 5. Тест Харді – Вайнберга за загальною моделлю наслідування для частот генотипів поліморфізму *rs7240256* гена *NFATC1* в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця

Генотип	ДАК	Контроль	$\chi^2$	<i>p</i>	OR	
	n=42	n=48			значення	95 % CI
C/C	0.190	0.146	1.83	0.4	1.38	0.45 – 4.19
C/T	0.262	0.396			0.54	0.22 – 1.33
T/T	0.548	0.458			1.43	0.62 – 3.2

Таблиця 6. Тест Харді – Вайнберга за загальною моделлю наслідування для частот генотипів поліморфізму *rs7240256* гена *NFATC1* в дітей з уродженими вадами серця

Генотип	УВС	Контроль	$\chi^2$	<i>p</i>	OR	
	n=41	n=48			значення	95 % CI
C/C	0.049	0.146	2.49	0.29	0.30	0.06 – 1.54
C/T	0.488	0.396			1.45	0.63 – 3.38
T/T	0.463	0.458			1.02	0.44 – 2.36

Таблиця 7. Розподіл генотипів поліморфізму *rs11665469* гена *NFATC1* в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця при інших уроджених вадах серця без клапанних аномалій та у контрольній групі

Група хворих	Генотип		
	CT	TT	CC
ДАК (n=41)	9 (23,07 %)	7 (17,95 %)*	23 (58,9 %)
УВС (n=40)	14 (33,33 %)	2 (4,76 %)**	26 (61,90 %)
Контроль (n=48)	28 (54,90 %)	1 (1,96 %)	22 (43,58 %)

Таблиця 8. Тест Харді – Вайнберга за загальною моделлю наслідування для частот генотипів поліморфізму *rs11665469* гена *NFATC1* в дітей з уродженими вадами серця

Генотип	ДАК	Контроль	$\chi^2$	p	OR	
	n=39	n=51			значення	95 % CI
CC/CC	0.590	0.431	12.91	0.002	1.89	0.81 – 4.41
CC/TT	0.231	0.549			0.25	0.10 – 0.62
TT/TT	0.179	0.020			10.94	1.28 – 93.13

рівнянні частот генотипу TT у групі дітей з ДАК порівняно з контролем (7 та 1 випадок відповідно) виявив достовірні розбіжності ( $\chi^2=5,75$ ;  $p=0,02$ ).

Водночас у групі дітей з УВС, порівняно як з ДАК, так і з контролем, достовірних розбіжностей не було ( $p>0,05$ ), як і відхилення від рівноваги в тесті Харді – Вайнберга ( $\chi^2=4,50$ ;  $p=0,11$ ).

Розподіл генотипів поліморфізму *rs2229309* гена *NFATC4* у 3 групах дітей представлено в таблиці 9. У дітей з ДАК, порівняно з контрольною групою, переважали гомозиготні алелі (65,85 та 34,15 % відповідно;  $p<0,05$ ). Водночас в інших групах відзначали рівномірний розподіл гомо- і гетерозиготних генотипів (53,66 та 46,34 % у дітей з УВС,  $p>0,05$ ; 42,86 і 57,15 % у контрольній групі,  $p>0,05$ ) при переважанні генотипу GG у дітей з ДАК порівняно з контрольною групою (26,83 та 12,19 % відповідно;  $p<0,05$ ). При цьому не спостерігали відхилення від рівноваги в тесті Харді – Вайнберга ( $\chi^2=1,16$ ;  $p=0,56$ ) (табл. 10). Такі дані було також отримано і в групі дітей з УВС ( $\chi^2=1,22$ ;  $p=0,54$ ).

Таким чином, у поліморфізмі *rs7240256* гена *NFATC1* в дітей з двостулковим клапаном серця мало місце достовірне переважання гомозиготних генотипів за рахунок зростання частоти генотипу CC порівняно з групою дітей з УВС, де, у свою чергу, генотип TT переважав над CC

на відміну від контрольної групи з більш рівномірним розподілом генотипів. У поліморфізмі *rs11665469* також виявлено значне переважання гомозиготних генотипів у дітей з ДАК порівняно як з групою дітей з УВС, так і з контролем, що призводило до достовірного відхилення від рівноваги в тесті Харді – Вайнберга. Іншою особливістю розподілу генотипів у поліморфізмі гена *NFATC1* стало переважання гомозиготних генотипів у всіх досліджуваних групах дітей у поліморфізмі *rs754505*.

У поліморфізмі *rs2229309* гена *NFATC4* в дітей з ДАК також спостерігали переважання гомозиготних генотипів за рахунок збільшення відносної частоти алеля GG.

**ВИСНОВКИ.** 1. У дітей з двостулковим аортальним клапаном серця має місце відносне переважання гомозиготних генотипів гена *NFATC1* у поліморфізмах *rs7240256* та *rs11665469*.

2. У поліморфізмі *rs11665469* гена *NFATC1* в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця спостерігають збільшення частоти генотипу TT порівняно як з дітьми, які мають УВС без аномалій серцевих клапанів, та і з умовно-здоровими дітьми контрольної групи.

3. У поліморфізмі *rs2229309* гена *NFATC4* в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця переважає відносна частота генотипу GG.

Таблиця 9. Розподіл генотипів поліморфізму *rs2229309* гена *NFATC4* в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця при інших уроджених вадах серця без клапанних аномалій та у контрольній групі

Група хворих	Генотип		
	CG	GG	CC
ДАК (n=41)	14 (34,15 %)	11 (26,83 %)	16 (39,02 %)
УВС (n=40)	22 (53,66 %)	5 (12,19 %)**	14 (34,15 %)
Контроль (n=48)	21 (42,86 %)	9 (18,37 %)	19 (38,78 %)

Таблиця 10. Тест Харді – Вайнберга за загальною моделлю наслідування для частот генотипів поліморфізму *rs2229309* гена *NFATC4* в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця

Генотип	ДАК	Контроль	$\chi^2$	p	OR	
	n=41	n=49			значення	95 % CI
C/C	0.390	0.388	1.16	0.56	1.01	0.43 – 2.37
C/G	0.341	0.429			0.69	0.29 – 1.63
G/G	0.268	0.184			1.63	0.60 – 4.43



4. Виявлені особливості розподілу генотипів зазначених поліморфізмів у генах *NFATC1* та *NFATC4* в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця свідчать про особливу роль цих генів у формуванні даної клапанної аномалії і можуть бути використанні в діагностуванні та прогнозуванні перебігу хвороби.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ida Gjervold Lunde. Molecular mechanisms of heart failure; nuclear factor of activated T-cell (NFAT) signaling in myocardial hypertrophy and dysfunction: dissertation for the degree of Philosophiae Doctor (PhD) / Ida Gjervold Lunde // University of Oslo, Oslo, Norway. – 2011. – Series of dissertations submitted to the Faculty of Medicine, University of Oslo, No. 1307

2. NFATc1/αA: The other face of NFAT factors in lymphocytes / Edgar Serfling, Andris Avots, Stefan Klein-Hessling [et al.] // *Cell Communication and Signaling*. – 2012. – Vol. 10. – P. 16.

3. Bingruo Wu. Nfat1 directs the endocardial progenitor cells to make heart valve primordium / Wu Bingruo, H. Scott Baldwin, Bin Zhou // *Trends in Cardiovascular Medicine*. – 2013. – Vol. 23, Issue 8. – P. 294–300.

4. Partitioning the heart: mechanisms of cardiac septation and valve development / C. J. Lin, C. Y. Lin, C. H. Chen [et al.] // *Development*. – 2012. – Vol. 139. – P. 3277–3299.

## REFERENCES

1. Ida Gjervold Lunde (2011). Molecular mechanisms of heart failure; Nuclear Factor of Activated T-cell (NFAT) signaling in myocardial hypertrophy and dysfunction: dissertation for the degree of Philosophiae Doctor (PhD). Ida Gjervold Lunde. *University of Oslo: Oslo, Norway. Series of dissertations submitted to the Faculty of Medicine, University of Oslo*, No. 1307.

2. Serfling, Edgar, Avots, Andris, & Klein-Hessling, Stefan, (2012). NFATc1/αA: The other Face of NFAT Factors in Lymphocytes. *Cell Communication and Signaling*, 10, 16.

3. Wu, Bingruo, Baldwin, Scott, H., & Zhou, Bin, (2013). Nfat1 directs the endocardial progenitor cells to make heart valve primordium. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 23 (8), 294-300.

4. Lin, C.J., Lin, C.Y., Chen, C.H., Zhou, B., & Chang, C.P. (2012). Partitioning the heart: mechanisms of cardiac septation and valve development. *Development*, 139, 3277-3299.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ** полягають у встановленні асоціацій виявлених переважаючих генотипів у зазначених поліморфізмах у дітей з ДАК із морфофункціональними параметрами серця та їх прогностичного значення щодо перебігу хвороби.

5. Leptin-induced cardiomyocyte hypertrophy reveals both calcium-dependent and calcium-independent/RhoA-dependent calcineurin activation and NFAT nuclear translocation / V. Rajapurohitam, F. Izaddoustdar, E. Martinez-Abundis [et al.] // *Cell Signal*. – 2012. – Vol. 24 (12). P. 2283–2290.

6. Evaluation of cardiovascular changes in children with BAVS / Hanedan Onan, A. Baykan, S. Sezer [et al.] // *Pediatr. Cardiol.* – 2016. – Vol. 37(3) – P. 472–481. Epub 2015 Nov 20.

7. Relation of aortic valve morphologic characteristics to aortic valve insufficiency and residual stenosis in children with congenital aortic stenosis undergoing balloon valvuloplasty / C. J. Petit, K. Gao, B. H. Goldstein [et al.] // *Am J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 117 (6). – P. 972.

8. Two heterozygous mutations in NFATC1 in a patient with tricuspid atresia / Z. Abdul-Sater, A. Yehya, J. Beresian [et al.] // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7(11). e49532. doi:10.1371/journal.pone.0049532

5. Rajapurohitam, V., Izaddoustdar, F., & Martinez-Abundis, E. (2012). Leptin-induced cardiomyocyte hypertrophy reveals both calcium-dependent and calcium-independent/RhoA-dependent calcineurin activation and NFAT nuclear translocation. *Cell Signal*, 24 (12), 2283-2290.

6. Hanedan Onan, S., Baykan, A., Sezer, S., Narin, F., Mavil, E., Baykan, Z., ... Uzum, K., (2016). Evaluation of cardiovascular changes in children with BAVS. *Pediatr. Cardiol.*, 37 (3), 472-481. Epub 2015 Nov 20.

7. Petit, C.J., Gao, K., Goldstein, B.H., Lang, S.M., & Gillespie, S.E. (2016). Relation of aortic valve morphologic characteristics to aortic valve insufficiency and residual stenosis in children with congenital aortic stenosis undergoing balloon valvuloplasty. *Am. J. Cardiol.*, 117 (6), 972.

8. Abdul-Sater, Z., Yehya, A., Beresian, J., Salem, E., Kamar, A., & Baydoun, S. (2012). Two heterozygous mutations in NFATC1 in a patient with tricuspid atresia. *PLoS ONE*, 7 (11). e49532. doi:10.1371/journal.pone.0049532

Отримано 02.03.17