

**ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ  
ВЛИЯНИЯ НА ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА***Ю.Н. Нечитайло, В.В. Безрук*

**Резюме.** Статья посвящена анализу проблемы железодефицитных состояний. Рассмотрены современные взгляды на экологические, медико-социальные, дистологические факторы, способствующие распространению железодефицитных состояний среди наиболее уязвимых групп населения (беременных женщин и детей). Представлены критерии и лабораторные методы диагностики дефицита железа в организме, ферропрепараты отечественного фармакологического рынка. Проанализированы основные последствия отрицательного воздействия дефицита железа на организм матери и ребенка. Указаны наиболее актуальные направления, в клинической медицине, направленные на профилактику, а также коррекцию этих состояний.

**Ключевые слова:** дефицит железа, анемия, беременность, ребенок.

**IRON DEFICIENCY, UP-TO-DATE ASPECTS OF  
INFLUENCE THE HEALTH OF MOTHER AND CHILD***Yu.M. Nechitaylo, V.V. Bezruk*

**Abstract.** The paper deals with an analysis of problems of iron-deficient conditions. Modern views on ecological, medico-social, dietary factors, promoting the spread of iron-deficient conditions among the most vulnerable groups of the population (pregnant women and children) have been considered. The criteria and laboratory methods of diagnostics of the body's iron deficiency, the ferromedications on domestic pharmacological market have been presented. The principal consequences of the negative influence of iron deficiency on the mother and child's organism have been analyzed. The most topical trends in the clinical medicine at the prevention, as well as resolving these conditions have been pointed out.

**Key words:** iron-deficient, anemia, pregnancy, children.

**Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. – 2002. – Vol. 1. №2. – P.74–79.*

*Надійшла до редакції 04.04.2002*

УДК 612.65:575

**В.П. Пішак**  
**Т.В. Сорокман**  
**І.В. Ластівка**

**ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РЕГУЛЯЦІЇ  
РОЗВИТКУ ДИТИНИ ТА ПОВ'ЯЗАНІ  
З НИМИ ВАДИ**

Буковинська державна медична академія  
м. Чернівці

**Ключові слова:** діти, розвиток,  
генетичні чинники.

**Резюме.** Огляд літератури з питань генетичних факторів регуляції  
розвитку дитини та уроджених вад розвитку.

Ріст і розвиток дитини відбувається за генетичною програмою, яка впродовж усього періоду дитинства доповнюється регуляторним впливом нейроендокринної системи [12].

Багатотисячолітню історію має дискусія про рушійну силу і фактори розвитку організму. Емпедокл і Демокрит розглядали розвиток тільки як преформацію, нарощування маси існуючих готових закладок під впливом зовнішніх чинників. На противагу їм Аристотель вбачав у розвитку епігенез – низку новотворів під впливом перш за все зовнішніх чинників. Один із засновників генетики людини й автор терміну “євгеніка” Франсіс Галтон [19] шукав вирішення в альтернативі “Nature or Nature” – природа чи виховання, тобто спадковість або середовище. Відомий латинський вислів “tabula rasa” образно представляє розум дитини як чисту дошку для письма, текст на яку ще потрібно нанести. Однак для цього потрібна добре розвинена центральна нервова система уже при народженні дитини, закладка і ключові етапи формування якої відбуваються внутрішньо-утробно.

© В.П. Пішак, Т.В. Сорокман, І.В. Ластівка. 2002

Сьогодні відомо, що індивідуальний розвиток організму є реалізацією успадкованої від батьків генетичної програми, яка потребує для свого здійснення наявності досить визначеного комплексу середовищних факторів і піддається відомій варіації, яка інколи виходить за межі норми [5, 9]. Із трьох основних складових варіацій і відповідно регуляції розвитку дитини – її генотипу, внутрішнього і зовнішнього середовища, обмежимося в основному першою, генетичною.

Основи генетичного програмування розвитку дитини закладаються ще в прогенезі, в період окремого формування і дозрівання яйцеклітин й сперматозоїдів у статевих залозах майбутніх батьків [6]. У цих процесах сперматоцити і ооцити набувають по одному із приблизно десятка мільярдів можливих варіантів у кожного чоловіка і жінки гаплоїдних хромосомних наборів, в яких і закладена генетична інформація про розвиток майбутньої дитини. Додатково до цього в оогенезі завершуються ще два процеси, що впливають на специфіку генетичної програми дозріваючої яйцеклітини: розподіл між дочірніми продуктами

Таблиця 1

## Внутрішньоутробний розвиток немовляти

Ембріогенез		Фетогенез		Розвиток плоду	
– Перший поділ	30 год	Органогенез.	4–8 тиж	Відчутні рухи плоду.	16–18 тиж
– Переміщення зиготи у порожнину матки	4 дні	Формування головного і спинного мозку; закладка серця, нирок, кінцівок.	4 тиж	Відкриття повік.	
– Імплантація	5-6 днів	Швидкий розвиток мозку, очей, серця, кінцівок; початок розвитку кишечника, легень, пальців.	6 тиж	Наростання маси довжини тіла.	24-26 тиж
– Двошаровий диск	12 днів	Розвиток вух, нирок, печінки, м'язів.	8 тиж		
– Лайонізація	16 днів	Замикання піднебіння, формування суглобів.	10 тиж		28-38 тиж
– Трьохшаровий диск	19 днів	Статеве диференціювання.	12 тиж		

І поділу мейозу завжди не зовсім генетично однорідного набору мітохондрій (хоча на частку мітохондріальної ДНК припадає всього біля 15 000 нуклеотидів. Морбідні мутації мітохондріальної ДНК вносять відчутну частку в спадкову патологію людини). У дозріваючих ооцитах відбувається інтенсивна транскрипція окремих генів з утворенням “маскованих” РНК (мРНК), що призначені для трансляції тільки після запліднення. У сперматозоїді подібного не відбувається. Саме тому мРНК складають матеріальну основу матрокліної спадковості, особливо відчутної на ранніх етапах ембріогенезу [7]. Однак кульмінацією генетичної програми розвитку дитини є процес запліднення, при якому єдина овулююча яйцеклітина з'єднує свій геном із геномом одного з 100–200 млн. сперматозоїдів еякуляту. Ось цим і завершується індивідуалізація генотипу конкретної зиготи. Основні етапи подальшого розвитку (ембріо- і фетогенез) представлені в табл. 1.

В ембріональному періоді закладка, диференціювання і розвиток органів та систем знаходяться під домінуючим генним контролем з досить обмеженим впливом зовнішньосередовищних чинників через материнський організм [16]. Як правило, такий вплив порушує нормальний ембріогенез і розвиток плоду.

Про генетичні фактори, що регулюють ембріо- і фетогенез відомо дуже мало. Однак в останні роки встановлено, що мутації певних генів призводять до розвитку конкретних форм ізольованих чи синдромальних вад розвитку [2, 3] (табл. 2). Уроджені вади розвитку – одна із основних причин перинатальної та ранньої дитячої смертності [1, 4]. Усі типи хромосомних аномалій проявляються як множинні вади розвитку. Сумарна їх частота серед живонароджених дітей становить 1,5–2,0% [10, 13, 17]. Значно частіше вади розвитку призводять до внутрішньоутробної загибелі плоду. З розвитком клінічної генетики кількість описаних нозологічних форм вад розвитку хромосомного генезу досить швидко зростає [8] і на сьогодні становить біля 2000 [13]. Морфологічна діагностика ізольованих

і системних вад не викликає серйозних труднощів. Дещо складніше діагностувати множинні уроджені вади розвитку (МВВР), оскільки неуточнений діагноз “множинні вади розвитку” не може задовольнити сьогодні ні клініцистів, ні педіатрів-генетиків [12, 17].

МВВР – це первинні уроджені вади розвитку більш ніж в одній системі органів [6]. МВВР представлені двома групами: 1) неklasифіковані комплекси; 2) синдроми МВВР. Щодо останніх, то за даними літератури вітчизняних та зарубіжних авторів, визначення цього поняття різняться. Так, за даними Г.І.Лазюка [5], синдром МВВР – це стійке поєднання декількох первинних уроджених вад розвитку, що індукується загальним етіологічним чинником (генною чи хромосомною мутацією, тератогенним впливом). Smith D.W. [16] трактує синдром МВВР як комплекс вад однієї і тієї ж етіології, який не може розглядатися як результат однієї помилки морфогенезу. Терміном “аномалад” визначається комплекс вад, що викликаний одним морфогенетичним порушенням. У тих випадках, коли комплекс виявлених у новонародженої дитини вад не вкладається ні в один із відомих синдромів, варто користуватися терміном “неklasифіковані комплекси МВВР”.

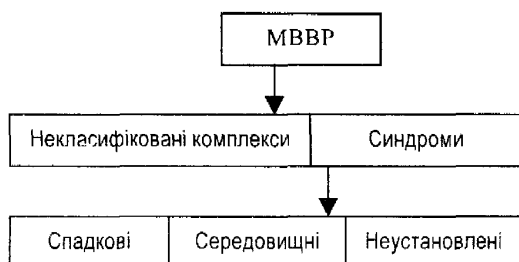
Таблиця 2

## Деякі гени, що регулюють розвиток людини, і пов'язані з ними вади розвитку

Ген	Хромосома	Вада розвитку
HOXD13	2q31	Синполідактилія.
PAX3	2q35	Синдром Ван дер Бурга, 1 тип.
MITF	3p12	Синдром Ван дер Бурга, 2 тип.
KIT	4q12	Рябість.
GLI13	7p13	Цефалополісіндактилія Грейга.
SHH	7q36	Голопрозенцефалія.
PTC	9q22	Синдром Горліна.
RET	10q11	Хвороба Гіршпрунга.
PAX6	11p13	Аніридія.
TBX5	12q24	Синдром Холта-Орама.
SOX9	17q24	Кампомелічна дисплазія.
LICAM	Xq28	Гідроцефалія.

який є адекватним запропонованому ВООЗ [7] терміну “множинні уроджені аномалії, неуточнені”. На нашу думку такий поділ умовний, оскільки із некваліфікованих комплексів постійно виділяють нові синдроми, що ускладнює їх класифікацію.

Загальноприйнята офіційно класифікація МВВР відсутня. За даними Лазюка Г.І. [5] серед спадкових МВВР виділяють хромосомні та генні. Хромосомні в свою чергу поділяють на автосомно-домінантні, автосомно-рецесивні та зчеплені з Х-хромосою. Деякі автори виділяють полігенно детерміновані МВВР. Запропонована Taylor A.I. [19] класифікація представлена наступною схемою:



Симптоматика кожного синдрому МВВР неоднорідна, що зумовлює певні труднощі у визначенні діагностичного значення кожної ознаки. Всі вади в рамках однієї МВВР можна розподілити на основні, додаткові та випадкові. Однак варто зауважити, що одна і та ж вада може бути основною для одного синдрому МВВР і додатковою для іншого. Діагноз формулюється наступним чином: називається синдром, потім перераховуються вади, що його детермінують, потім – ускладнення та супутні захворювання. Перспективними є розробки комп’ютерних баз даних і діагностичних систем для інвентаризації, класифікації та безпосереднього використання в медико-генетичній практиці [11, 14, 15, 18] (табл. 3).

Таблиця 3

Генетичні каталоги та інформаційно-діагностичні системи

Назва	Країна
Каталог Мак-К’юсіка по менделюючій спадковій патології	США
Лондонська база даних по дизморфіях	Великобританія
ІДС хромосомних аномалій Боргаонкара	США
Мельбурнська система H.O.S.S.U.M.	Австралія
SYNGEN, CHROBYS	Росія

Після народження дитини збільшується модулюючий вплив чинників зовнішнього середовища, насамперед факторів харчування, виховання, позитивних і негативних впливів на дитячий організм. Тому співвідносна роль генетичного і нейроендокринного контролю росту змінюється в напрямку визначеної переваги нервової й ендокринної регуляції над геномною, при цьому в певні періоди розвитку генні впливи зростають [20, 21].

Об’єктивні, доступні вимірам показники фізичного розвитку, морфотипу дитини, його білків і складу внутрішнього середовища організму – результат експресії або дії приблизно 70 000 генів. Фізичний розвиток, становлення нервової, імунної, репродуктивної систем відбувається впродовж багатьох років, а ці системи особливо чутливі до екзогенних впливів.

У постнатальному розвитку критичні періоди або фази розділяють окремі етапи онтогенезу. Виділення постнатальних критичних періодів розвитку було запропоновано Yu. Veltishchev, E. Yurieva [21]. При цьому взято за основу об’єктивні і добре відомі прояви репресії генів і генного переключення (табл. 4).

Таблиця 4

Ознаки постнатальних “критичних періодів”

Віковий інтервал	Ознаки генних впливів
Неонатальний	Поєднання процесів анаеробного гліколізу й окислювального фосфорилування, включення власних систем терморегуляції, зовнішнього дихання, травлення, регуляція гомеостазу, перехрест L-формули, фізіологічна імносупресія.
3-6 міс	Інтенсивна швидкість росту, мієлінізація провідних шляхів і нейронів, “фізіологічна” імунна недостатність: первинний характер імунної відповіді (перевага в IgM-антитіл).
Другий рік життя	Сповільнення темпів росту; розвиток мови; повна заміна фетального гемоглобіну F на гемоглобін дорослих A; переключення імунної відповіді на “зрілий” тип (перевага IgG-антитіл); фізіологічний дефіцит субкласів IgG <sub>2</sub> IgG <sub>3</sub> ; заміна субпопуляції Th <sub>2</sub> на Th <sub>1</sub> ; незрілість системи місцевого імунітету.
6 років	Перше витягування; другий перехрест в лейкоцитарній формулі крові з перевагою нейтрофілів у наступні періоди життя; завершення процесів дозрівання імунної системи.
Пубертатний період	Пубертатний спурт; розвиток вторинних статевих ознак; зміна чутливості рецепторів тканин до статевих гормонів; інволюція тимуса.

Без сумніву запропоновані межі критичних періодів умовні. Розвиток дитини – безперервний процес. Окрім того можливі варіації темпів нормального розвитку. Тому перелік ознак генного втручання в організм, що розвивається, значно ширший. Якщо взяти до уваги, що можливості хірургічного лікування уроджених вад розвитку обмежені, а для станів, що супроводжуються розумовими відхиленнями, безперспективні, то стає зрозумілою не тільки медична, а соціально значима проблема, вирішення якої заключається у ранній пренатальній діагностиці і медико-генетичному консультуванні.

**Література.** 1. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Демидова И.А. Молекулярно-цитогенетическая диагностика в педиатрии. Хромосомы человека в норме и при патологии. – М.: МОИП. – 1999. – С.73–82. 2. Демидова И.А., Ворсанова С.Г. Цитологический и молекулярный полиморфизм гетерохроматиновых районов хромосом человека. Медицинская генетика (Экспресс-информация). – М., 1996. – №12. – С.1–9. 3. Иванов В.И., Левина Л.Я., Константинова В.Л., Антоненко В.Г. Принципы организации и методические основы профилактики инвалидизирующих наследственных болезней. – М., 1996. – С.30–31. 4. Иванов В.И., Левина Л.Я., Константинова В.Л. Медико-генетическое консультирование в профилактике наследственных болезней: Сб. тезисов Рос. науч.- практ. конф. – М., 1997. – С.45. 5. Лазюк Г.И., Лурье И.В., Черствой Е.Д. Генные синдромы множественных врожденных пороков развития // Арх. патол. – 1977. – №3. – С.3–11. 6. Мелинец В.А. Генетика. – 1999. – Т.35. №8. – С.1029–1040. 7. Международная классификация болезней, 1995. 8. Мислицький В.Ф., Пишак В.П., Проняев В.И. Спандковий синдром. Чернівці: Прут. – 1998. – 312 с. 9. Пишак В.П., Мещинин І.Ф., Пишак О.В., Мислицький В.Ф. Основи медичної генетики. Чернівці, 2000. – 248 с. 10. Пузырев В.П. Состояние и перспективы геномных исследований в генетической кардиологии // Вест. РАМН. – 2000. – №7. – С.28–30. 11. СИГЕН-2: Компьютерная учебно-диагностическая система по 1920 синдромам врожденных пороков развития / Иванов В.И., Левина Л.Я., Константинова В.Л. – М., 1994. 12. Спадкові захворювання і природжені вади розвитку в перинатологічній практиці / В.М.Запорожан, А.М.Сердюк,

Ю.І. Бажора, М.Л. Аряев, І.Р.Бариляк. – К.: Здоров'я, 1997. – 360 с. 13. Якобчук С.В. Пренатальна цитогенетична діагностика. – Цитологія. – 1999. – С.34–36. 14. CHROBYS: интерактивная база данных по дизморфиям при анеуплоидиях у человека / Иванов В.И., Левина Л.Я., Антоненко В.Г. и др. – М., 1994. 15. Borgeoncar D.S. Chromosomal variation in Man: A Catalog of Chromosomal Variants and Anomalies. – 8-th Ed. – New-York, 1997. 16. Genetics: Human Aspects / A.P.Mange, 2 nd ed. – “Sinauer Ass., Inc”, 1990. – 250 p. 17. Essential Medical Genetics / M.Connor & M. Ferguson-Smith Ed., 5 th ed. – “Blackwell Science Ltd”. – 1997. – 236 p. 18. McKusic V.A. Mendelian Inheritance in Man. 11-th ed7 Vol.1. 2. – Johns Hopkins Univ. Press, 1994. 19. Smith D.W. A dicentric variant of chromosome 6: characterization by use of in situ hybridization with biotinylated probe p308. // J. Pediatr. – 1975. – P.162–164. 20. Soloviev I.V., Yurov Y.B., Vorsanova S.G. Prenatal diagnosis of trisomy 21 using interphase fluorescence in situ hybridization of postreplicated cells with site – specific cosmid and cosmid contig probes. Prenatal diagnosis. – 1999. – №15. – P.157–164. 21. Veltishchev YU.E., Yurieva E.A. On the importance of laboratory diagnostic methods for prophylactic (preventive) pediatrics. // J. Pediatr. – 2000. – №2. – P.3456–3459.

#### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛЯЦИИ РАЗВИТИЯ РЕБЕНКА И СВЯЗАННЫЕ С ЭТИМ ПОРОКИ

*В.П. Пишак, Т.В. Сорокман, И.В. Ластивка*

**Резюме.** В статье представлен обзор литературы по вопросам генетических факторов развития ребенка и врожденных пороков развития.

**Ключевые слова:** дети, развитие, генетические факторы.

#### GENETIC ASPECTS OF REGULATING A CHILD'S DEVELOPMENT AND RELATED CONGENITAL DEFECTS

*V.P. Pishak, T.V. Sorokman, I.V. Lastivka*

**Abstract.** In the article the review on problems of the genetic factors of development of the child and inherent defects of development is represented.

**Key words:** children, development, genetic factors.

**Bucovinian State Medical Academy (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. – 2002. – Vol.1, №2. – P.79–82.*

*Надійшла до редакції 30.08.2002*