

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабаш А.П., Барабаш И.В., Барабаш Ю.А. Способ определения жесткости фиксации костных отломков при лечении больных в условиях чрескостного остеосинтеза // Гений ортопедии. — 2000. — № 3. — С. 89-93.
2. Бейдик О.В. Пути оптимизации лечения больных с травмами и деформациями конечностей методом наружного чрескостного остеосинтеза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Саратов, 1999. — 48 с.
3. Виноградов В.Г., Лапшин В.Л., Ивлев Б.В., Халиман Е.А., Яценко В.П. Исследование жесткости аппаратов внешней фиксации с перпендикулярным проведением стержней в двух плоскостях на основе математической модели // Современные методы лечения больных с травмами и их осложнениями: мат. Всерос. конф. — Курган: РНЦ «ВТО», 2006. — С. 98-99.
4. Городниченко А.И. Чрескостный остеосинтез переломов длинных костей стержневыми и спице-стержневыми аппаратами оригинальной конструкции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2000. — 63 с.
5. Грицанов А.И. Сравнительная оценка устройств, обеспечивающих оптимальную степень напряжения спиц и стабильность фиксации отломков при оскольчатых переломах костей // Состояние и перспективы развития военной травматологии и ортопедии: тр. Военно-медицинской академии. — СПб.: МОРСАР АВ, 1999. — Т. 248. — С. 332-338.
6. Ирьянов Ю.М., Петровская Н.В., Горбач Е.Н., Силантьева Т.А. Заживление переломов при чрескостном остеосинтезе в условиях сверхстабильной фиксации костных отломков // Новые направления в клинической медицине: мат. Всерос. конф. — Ленинск-Кузнецкий: ГНКЦОЗШ, 2000. — С. 141-142.
7. Пыхалов А.А., Кудрявцев А.А. Математические модели в инженерных приложениях: учеб. пособие. — Иркутск: Изд-во ИрГТУ, 2008. — 184 с.
8. Способ лечения перелома длинной кости: пат. 2281708 Рос. Федерация: МПК А61В17/56 / Виноградов В.Г., Лапшин В.Л., Зедгенидзе И.В., Ивлев Б.В., Халиман Е.А.; заявители и патентообладатели Виноградов В.Г., Лапшин В.Л., Зедгенидзе И.В., Ивлев Б.В., Халиман Е.А. — № 2004123897; заявл. 04.08.04, опубл. 20.08.06, Бюл. №23. — 1 с.
9. Способ лечения перелома длинных костей: пат. 2290115 Рос. Федерация: МПК А61В17/56 / Виноградов В.Г., Лапшин В.Л., Зедгенидзе И.В., Ивлев Б.В., Халиман Е.А.; заявитель и патентообладатель Виноградов В.Г., Лапшин В.Л., Зедгенидзе И.В., Ивлев Б.В., Халиман Е.А. — № 2004123884; заявл. 04.08.04, опубл. 27.12.06, Бюл. № 36. — 1 с.
10. Соломин Л.Н., Евсеева С.А., Пусева М.Э. Сравнительная оценка жесткости остеосинтеза локтевой кости различными типами чрескостных аппаратов // Гений ортопедии. — 1999. — № 3. — С. 41-44.
11. Yilmaz E., Belhan O., Karakurt L., Arslan N., et al. Mechanical performance of hybrid Ilizarov external fixator in comparison with Ilizarov circular external fixator // Clin. Biomech. — Bristol, Avon, 2003. — Vol. 18 (6). — P. 518-522.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ,

кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ с курсом нейрохирургии ИГМУ, e-mail: drx@pisem.net

Халиман Евгений Александрович — врач-травматолог; Виноградов Валентин Георгиевич — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Лапшин Владимир Леонардович — заведующий кафедрой, д.т.н., профессор; Ивлев Борис Викторович — врач-травматолог

© ЕФРЕМОВ И.А., КОЖЕМЯКО В.Б. — 2011
УДК 575.113.2

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭКСПЕРТИЗЫ СПОРНОГО РОДСТВА ПО ПОЛИМОРФНЫМ МАРКЕРАМ ХРОМОСОМЫ X ЧЕЛОВЕКА: ОСОБЕННОСТИ ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ И РАСЧЕТОВ ИНДЕКСА ОТЦОВСТВА

Илья Алексеевич Ефремов¹, Валерий Борисович Кожемяко²

(¹Институт биохимической физики имени Н.М. Эммануэля РАН, Москва, директор — чл.-корр. РАН

С.Д. Варфоломеев, лаборатория постгеномных молекулярно-генетических исследований, зав. — д.б.н., проф.

В.В. Носиков, ²Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН, Владивосток, директор — акад. РАН
В.А. Стоник, лаборатория морской биохимии, зав. — к.б.н. В.А. Рассказов)

Резюме. Использование полиморфных микросателлитных локусов на X-хромосоме человека в молекулярно-генетическом исследовании с целью установления родства в некоторых случаях является ключевым этапом в экспертизах по уголовным и гражданским делам. Для корректной численной оценки результатов экспертного исследования необходима разработка и обоснование соответствующих формул расчета. В данной работе впервые предлагается алгоритм расчета индекса отцовства на основе отношений правдоподобия и популяционных частот аллелей STR-локусов X-хромосомы человека.

Ключевые слова: идентификация личности, X-хромосома, расчет индекса отцовства, отношения правдоподобия, полисомия.

MOLECULAR GENETIC EXPERTISES OF DISPUTED KINSHIP USING HUMAN X CHROMOSOME POLIMORPHIC MARKERS: FEATURES OF INTERPRETATION OF RESULTS AND CALCULATIONS OF PATERNITY INDEX

I.A. Efremov¹, V.B. Kozhemyako²

(¹Institute of Biochemical Physics RAS, Moscow, ²Institute of Bioorganic Chemistry, Far East Branch RAS, Vladivostok)

Summary. The using of polymorphic microsatellite loci on human X chromosome in some cases is a key step to establish the relationship in expert examination of criminal and civil affairs. For the correct numerical evaluation of the results of expert testing is necessary to develop the appropriate calculation formulas. In this study we propose an algorithm for calculation of the paternity index on the basis of similarity ratios and population frequencies of human X chromosome STR-loci alleles.

Key words: personal identification, X chromosome, paternity index, similarity ratios, polysomia.

Полиморфные микросателлитные локусы, расположенные на хромосоме X человека, за последние годы все чаще стали использоваться для решения экспертных задач, связанных с идентификацией личности и установлением спорного родства [25, 26, 27]. К сегодняшнему дню разработан, валидирован и успешно используется

ряд коммерческих наборов для одновременного исследования методом амплификации и последующего капиллярного электрофореза нескольких полиморфных X-маркеров, содержащих короткие tandemные повторы [19, 23, 28]. Например, набор *Mentype® Argus X-8 PCR amplification kit* (Biotype AG, Дрезден, Германия) включает

восемь STR-локусов: DXS10135, DXS8378, DXS10074, DXS7132, HPRTB, DXS10101, DXS10134 и DXS7423.

Поскольку у мужчин в норме присутствует только одна хромосома X, то все локализованные на этой хромосоме маркеры находятся в гемизиготном состоянии, то есть у мужчин имеется лишь по одному аллелю в каждом таком локусе. Это является принципиальным различием X- и аутомсомных маркеров. Соответственно, интерпретация результатов молекулярно-генетических экспертиз спорного отцовства, выполненных по локусам хромосомы X, требует обоснования соответствующих корректных формул расчетов индекса отцовства (PI).

При исследовании случаев спорного отцовства результаты молекулярно-генетических экспертиз в большинстве случаев не вызывают сомнений (то есть логически неопровержимы) лишь в случаях исключения отцовства обследованного мужчины по нескольким независимым локусам. Во всех же случаях не исключения отцовства неизбежно сохраняется возможность случайного совпадения выявленных генетических признаков между ребенком (детьми) и предполагаемым отцом. Как следствие, значимость любого выполненного не исключающего исследования необходимо оценивать численно, с использованием средств теории вероятностей и математической статистики.

Стандартной экспертной практикой *de facto* практически во всем мире сейчас является расчет таких величин, как индекс и вероятность отцовства с использованием метода *отношений правдоподобия* (ОП) [16, 22]. Более того, к настоящему времени алгоритмы, использующие ОП в экспертизах установления самых разных степеней родства, проработаны и описаны достаточно подробно, в основном в англоязычной литературе [9, 14, 15, 20]. К сожалению, в российской судебно-медицинской экспертной практике численная оценка значимости выполненных исследований, основанная на расчете ОП, до сих пор не нашла широкого применения и используется лишь в отдельных экспертных учреждениях [5].

Цель работы: на основе метода ОП подробно проанализировать все возможные комбинации генотипов по X-маркеру для трех и двух обследуемых лиц в экспертизах спорного отцовства и обосновать соответствующие формулы расчетов индекса отцовства. Также обсуждаются некоторые особенности и возможные затруднения, связанные с интерпретацией результатов такого рода экспертно-генетических исследований.

Материалы и методы

В иностранной литературе стандартно используются следующие обозначения и термины: PI — Paternity Index (индекс отцовства), CPI — Combined Paternity Index (комбинированный индекс отцовства), W — Wahrscheinlichkeit или PP — Probability of Paternity (вероятность отцовства), LR — Likelihood Ratio (отношение правдоподобия). Эти же обозначения будут использоваться и в настоящей работе.

При расчетах индекса отцовства следует иметь в виду, что популяционная частота гемизиготного по аллелю A мужчины равна собственно популяционной частоте этого аллеля $p(a)$. Тогда как популяционная частота гомозиготных AA и гетерозиготных AB женщин равна $p(a)^2$ и $2p(a)p(b)$ соответственно (как для аутомсомных локусов).

Наиболее часто в экспертизах спорного родства обследуются три (предполагаемый отец, ребенок и мать) или два человека (предполагаемый отец и ребенок). Если по всем локусам у обследованного мужчины обнаруживается полный набор аллелей, унаследованных ребенком от истинного отца (имеет место не исключение отцовства, событие C), то в рамках подхода ОП результаты экспертизы интерпретируются следующим образом. Рассматриваются две альтернативные гипотезы:

— F — обследованный мужчина является истинным, то есть биологическим отцом ребенка;

— F_1 — обследованный мужчина на самом деле не является отцом ребенка.

Наблюдаемое событие C можно интерпретировать как в рамках гипотезы F, так и гипотезы F_1 .

ОП для гипотез F и F_1 рассчитываются отдельно для каждого локуса по общей формуле:

$$PI = LR = ,$$

где P — условные вероятности события C, знак | означает *при условии* [14,16].

Таким образом, индекс отцовства PI является отношением двух вероятностей одного и того же события C (выявлены определенные комбинации генотипов у обследованных лиц) при выборе альтернативных гипотез F или F_1 . Произведение нескольких PI для всех исследованных независимых локусов дает комбинированный индекс отцовства CPI.

В рамках альтернативных гипотез F и F_1 в явной или скрытой форме обычно делается ряд весьма существенных допущений. В частности, под F_1 понимается следующее: истинным отцом ребенка является некий случайный мужчина (не являющийся родственником обследуемого мужчины). Также результаты исследования обычно интерпретируются, полагая *бесспорность материнства*. Эти же допущения использованы и в настоящей работе, а также дополнительно полагается: полная невозможность мутаций, в экспертизе исследуется только один предполагаемый отец и один ребенок, референтная популяция рассматривается как не подразделенная.

Индекс отцовства PI для каждой конкретной комбинации выявленных генотипов рассчитывается как дробь. Для этого отдельно рассчитываются числитель этой дроби $P(C|F)$ и отдельно знаменатель $P(C|F_1)$. Как это делается для каждой комбинации генотипов — будет показано в разделе результаты и обсуждение.

Результаты и обсуждение

В самом начале необходимо отметить, что поскольку ребенок мужского пола наследует от отца не X, а Y хромосому, то исследование маркеров хромосомы X в экспертизах спорного отцовства *абсолютно неинформативно при детях-мальчиках*, поскольку все такие маркеры будут унаследованы ребенком от матери. И напротив, гемизиготный биологический отец всегда с вероятностью 100% передает свой единственный аллель по каждому из маркеров дочери (при условии отсутствия мутаций). Здесь уместно отметить, что исследование маркеров хромосомы X при детях любого пола эффективно для разрешения вопросов *спорного материнства*, однако это не являлось темой настоящей работы.

В экспертизах спорного отцовства в отношении детей-девочек исследование X-маркеров в целом оказывается более информативным по сравнению с аутомсомными локусами с таким же уровнем полиморфизма. Причина этого в том, что для гемизиготных маркеров выявление совпадающего с ребенком аллеля у случайного мужчины менее вероятно, чем для аутомсомных локусов, по которым мужчины являются носителями двух аллелей.

Теперь покажем, как рассчитывается индекс отцовства PI для каждой конкретной комбинации выявленных генотипов на основе отношений правдоподобия.

Комбинация 1.

Предположим, для трех обследованных лиц были выявлены генотипы, представленные во втором столбце таблицы 1.

В начале определим числитель $P(C|F)$. Проще всего это сделать по *решеткам Пюннетта*, которые приведены в последних столбцах таблиц 1-5. Ячейки с наблюдаемым генотипом ребенка в решетках Пюннетта здесь и далее выделены затенением. Легко видеть, что значение числителя для комбинации 1 равно единице (возможен

Таблица 1

Обследованные лица	Генотипы	Решетка Пюнетта						
Мать	AA	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>A</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>AA</td> <td>AA</td> </tr> </table>		A	A	A	AA	AA
	A		A					
A	AA		AA					
Предполагаемый отец	A							
Ребенок (девочка)	AA							

единственный генотип ребенка для такой пары родителей). Также понятно, что для всех остальных комбинаций генотипов числитель $P(C|F)$ может быть равен только 1 или 0,5, в зависимости от числа возможных генотипов.

Значение $P(C|F)$ можно определить и без решетки Пюнетта. В комбинации 1 как мать, так и отец с вероятностью 1 (100%) передают ребенку аллель A. Таким образом, $P(C|F)=1*1=1$. Иными словами, вероятность рождения у таких родителей дочери с генотипом AA равна 1 (100%).

Знаменатель $P(C|F_1)$ рассчитывается следующим образом. От матери ребенок по-прежнему с вероятностью 100% получает аллель A. Тогда второй аллель A он должен унаследовать от "случайного" отца. Популяционная частота такого мужчины равна $p(a)$, и с вероятностью 100% он передаст ребенку этот аллель. Вероятность рождения ребенка с заданным генотипом AA в этом случае составит $P(C|F_1)=1*1*p(a) = p(a)$.

Окончательно имеем: $PI=1/p(a)$.

Комбинация 2.

Таблица 2

Обследованные лица	Генотипы	Решетка Пюнетта						
Мать	AB	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>A</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>AA</td> <td>AB</td> </tr> </table>		A	B	A	AA	AB
	A		B					
A	AA		AB					
Предполагаемый отец	A							
Ребенок (девочка)	AA							

Числитель. С вероятностью 100% отец передает ребенку аллель A. Мать передает ребенку аллель A с вероятностью только 50%. Числитель $P(C|F)=1*0,5=0,5$.

Знаменатель. От матери ребенок с вероятностью 50% получает аллель A. Второй аллель A ребенок должен унаследовать от "случайного" отца. Популяционная частота такого мужчины равна $p(a)$, и с вероятностью 100% он передаст ребенку этот аллель. Вероятность рождения ребенка с заданным генотипом AA в этом случае составит $P(C|F_1)=0,5*1*p(a) = 0,5*p(a)$.

Окончательно имеем: $PI=0,5/[0,5*p(a)] = 1/p(a)$.

Комбинация 3.

Таблица 3

Обследованные лица	Генотипы	Решетка Пюнетта						
Мать	AA	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>A</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>AB</td> <td>AB</td> </tr> </table>		A	A	B	AB	AB
	A		A					
B	AB		AB					
Предполагаемый отец	B							
Ребенок (девочка)	AB							

Числитель. С вероятностью 100% мать передает ребенку аллель A. С такой же вероятностью отец передает ребенку аллель B. $P(C|F)=1*1=1$.

Знаменатель. От матери ребенок с вероятностью 100% получает аллель A. Тогда аллель B он должен унаследовать от "случайного" отца. Популяционная частота такого мужчины равна $p(b)$, и с вероятностью 100% он передаст ребенку этот аллель. Вероятность рождения ребенка с заданным генотипом AB составит $P(C|F_1)=1*1*p(b) = p(b)$.

Окончательно имеем: $PI=1/p(b)$.

Числитель. С вероятностью 100% отец передает ребенку аллель A. С вероятностью 50% мать передает ребенку аллель B. $P(C|F)=1*0,5=0,5$.

Знаменатель. Поскольку мать и ребенок являются одинаковыми гетерозиготами, то расчет несколько

Комбинация 4.

Таблица 4

Обследованные лица	Генотипы	Решетка Пюнетта						
Мать	AB	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>A</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>AA</td> <td>AB</td> </tr> </table>		A	B	A	AA	AB
	A		B					
A	AA		AB					
Предполагаемый отец	A							
Ребенок (девочка)	AB							

усложняется. От матери в этом случае ребенок может унаследовать как аллель A, так и аллель B. Вероятность каждого из этих вариантов равна 50%. Если от матери передается аллель A, то аллель B ребенок должен унаследовать от "случайного" отца. Популяционная частота такого мужчины равна $p(b)$, и с вероятностью 100% он передаст ребенку этот аллель. Вероятность рождения ребенка с генотипом AB в этом случае составит $0,5*1*p(b)=0,5*p(b)$. Если же от матери передается аллель B, то от "случайного" отца ребенок должен унаследовать аллель A. В этом случае имеем $0,5*1*p(a) = 0,5*p(a)$. Суммарно, вероятность рождения ребенка с заданным генотипом AB составит $P(C|F_1)=0,5*p(b)+0,5*p(a)$.

Окончательно имеем: $PI=0,5/[0,5*p(a)+0,5*p(b)] = 1/[p(a) + p(b)]$.

Комбинация 5.

Таблица 5

Обследованные лица	Генотипы	Решетка Пюнетта						
Мать	AB	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>A</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>AC</td> <td>BC</td> </tr> </table>		A	B	C	AC	BC
	A		B					
C	AC		BC					
Предполагаемый отец	C							
Ребенок (девочка)	AC							

Числитель. С вероятностью 100% отец передает ребенку аллель C. С вероятностью 50% мать передает ребенку аллель A. $P(C|F)=1*0,5=0,5$.

Знаменатель. От матери ребенок с вероятностью 50% получает аллель A. Тогда аллель C он должен унаследовать от "случайного" отца. Популяционная частота такого мужчины равна $p(c)$, и с вероятностью 100% он передаст ребенку этот аллель. Вероятность рождения ребенка с заданным генотипом AC в этом случае составит $P(C|F_1)=0,5*1*p(c)=0,5*p(c)$.

Окончательно имеем: $PI=0,5/[0,5*p(c)] = 1/p(c)$.

Комбинация 6.

Таблица 6

Обследованные лица	Генотипы
Предполагаемый отец	A
Ребенок (девочка)	AA

Числитель. Поскольку генотип матери неизвестен, то использовать решетку Пюнетта для вычисления числителя уже невозможно. Ребенок является гомозиготой AA, значит по одному аллелю A он должен унаследовать от каждого из родителей. Отец с вероятностью 100% передает ребенку этот аллель.

Мать может быть гомозиготой AA. В этом случае она с вероятностью 100% передает ребенку этот аллель. Популяционная частота такой матери равна $p(a)^2$. Вероятность рождения ребенка с генотипом AA у таких родителей составит $1*1*p(a)^2 = p(a)^2$.

Мать может быть гетерозиготой AB. В этом случае она с вероятностью 50% передает ребенку аллель A. Популяционная частота такой матери равна $2p(a)p(b)$. Вероятность рождения ребенка с генотипом AA в этом случае составит $1*0,5*2*p(a)*p(b) = p(a)*p(b)$.

Суммарно, числитель $P(C|F) = p(a)^2 + p(a)*p(b) = p(a)*[p(a)+p(b)]$.

Знаменатель. Независимо от того, является мать гомо- или гетерозиготой по аллелю A, второй аллель A ребенок должен получить от "случайного" отца. Популяционная частота такого мужчины равна $p(a)$, и с вероятностью 100% он передаст ребенку этот аллель.

Если мать является гомозиготой AA, имеем: $1*p(a)*1*p(a)^2 = p(a)^3$.

Если мать является гетерозиготой АВ, имеем: $1 \cdot p(a) \cdot 0,5 \cdot 2 \cdot p(a) \cdot p(b) = p(a)^2 \cdot p(b)$.

Суммарно, знаменатель $P(C|F_1) = p(a)^3 + p(a)^2 \cdot p(b) = p(a)^2 \cdot [p(a) + p(b)]$.

Окончательно имеем: $PI = p(a) \cdot [p(a) + p(b)] / \{p(a)^2 \cdot [p(a) + p(b)]\} = 1/p(a)$.

Отношения правдоподобия для этой комбинации можно рассчитать проще, используя несколько другой подход.

Числитель. Вероятность выявления в популяции гемизиготного по аллелю А отца составляет $p(a)$. С вероятностью 100% он передает этот аллель ребенку. Второй аллель А ребенок получает от матери с неизвестным генотипом с вероятностью $p(a)$. $P(C|F) = 1 \cdot p(a) \cdot p(a) = p(a)^2$.

Знаменатель. Вероятность выявления в популяции ребенка с генотипом АА составляет $p(a)^2$. Вероятность выявления в популяции гемизиготного по аллелю А "случайного" мужчины составляет $p(a)$. Знаменатель $P(C|F_1) = p(a)^2 \cdot p(a) = p(a)^3$.

Окончательно $PI = p(a)^2 / p(a)^3 = 1/p(a)$.

Комбинация 7.

Таблица 7

Обследованные лица	Генотипы
Предполагаемый отец	А
Ребенок (девочка)	АВ

Числитель. Вероятность выявления в популяции гемизиготного по аллелю А отца составляет $p(a)$. С вероятностью 100% он передает этот аллель ребенку. Второй аллель В ребенок получает от матери с неизвестным генотипом с вероятностью $p(b)$. $P(C|F) = 1 \cdot p(a) \cdot p(b) = p(a) \cdot p(b)$.

Знаменатель. Вероятность выявления в популяции ребенка с генотипом АВ составляет $2p(a)p(b)$. Вероятность выявления в популяции гемизиготного по аллелю А "случайного" мужчины составляет $p(a)$. Знаменатель $P(C|F_1) = 2 \cdot p(a) \cdot p(b) \cdot p(a) = 2 \cdot p(a)^2 \cdot p(b)$.

Окончательно имеем: $PI = p(a) \cdot p(b) / [2 \cdot p(a)^2 \cdot p(b)] = 1/[2 \cdot p(a)]$.

Все остальные возможные комбинации генотипов обследуемых лиц являются исключающими отцовство ($PI=0$) в рамках допущений, оговоренных выше для гипотез F и F_1 .

Окончательно, в таблице 8 приведены все возможные комбинации генотипов и соответствующие им формулы расчетов индекса отцовства.

В рамках более проработанной модели, допускающей мутации аллелей и учитывающей подразделенность популяции, формулы расчетов PI усложняются, при этом уже никакая комбинация генотипов обследованных лиц не является исключающей отцовство [7]. Под мутацией аллелей для STR-маркеров в этом случае подразумевается, что аллель с n повторами мутирует в аллель с $m \neq n$ повторами. Можно ожидать, что частота таких мутаций для STR-маркеров хромосомы X существенно не отличается от частоты мутаций для аутосомных STR-маркеров, однако к настоящему времени литературные данные о частоте мутаций в STR-локусах хромосомы X немногочисленны [8,17, 25,26,27,28].

При расчетах комбинированного индекса отцовства следует иметь в виду, что все X-маркеры локализованы на одной хромосоме. Расположенные близко друг к другу локусы сцеплены между собой, и поэтому получаемые для них значения PI при расчете CPI нельзя просто перемножать. Для сцепленных локусов при расчетах CPI следует оперировать не частотами отдельных аллелей по каждому маркеру, а частотой гаплотипа, то есть набора аллелей, локализованных на одной из парных хромосом по ряду маркеров. Формулы

расчетов индекса отцовства при использовании гаплотипов вместо отдельных аллелей остаются такими же. Если анализ гаплотипов для сцепленных локусов по каким-либо причинам невозможен или затруднителен, то для расчетов CPI следует использовать **только одно** значение PI (для одного маркера) из каждой группы сцепления. Поясним это принципиальное правило на примере.

Предположим, что по сцепленным локусам *HPRTB* и *DXS10101* для трех обследованных лиц были установлены генотипы и рассчитаны соответствующие значения PI , представленные в таблице 9. Для расчета PI были использованы соответствующие частоты аллелей для жителей Германии из работы [8].

Без анализа гаплотипов в этой группе сцепления при расчете комбинированного индекса отцовства формально следует использовать только одно (наибольшее) значение PI , в нашем случае **6,56**.

Анализ гаплотипов оказывается гораздо более информативным. От матери дочь наследует хромосому X с гаплотипом 12(*HPRTB*)-29.2(*DXS10101*). Соответственно, вторую хромосому X с гаплотипом 12(*HPRTB*)-30.2(*DXS10101*) ребенок должен получить от биологического отца. У обследованного мужчины выявлен именно такой гаплотип. Частота этого гаплотипа для тех же жителей Германии в работе [Becker] оценена как 0,0437. Индекс отцовства по гаплотипу *HPRTB-DXS10101* будет рассчитан как:

$$PI = 1/p(12-30.2) = 1/0,0437 = 22,88$$

Характерно, что в этом примере даже некорректное перемножение значений PI для двух локусов дает меньшее значение $CPI = 2,83 \cdot 6,56 = 18,56$.

К сожалению, к расчетам PI по частотам гаплотипов следует подходить с большой осторожностью. Обусловлено это тем, что корректная оценка эталонных частот гаплотипов в популяции требует анализа гораздо больших выборок, чем при оценке эталонных частот аллелей. Так, в работе [8] для населения Германии при обследовании 717 человек было выявлено 9 и 19 аллелей в локусах *HPRTB* и *DXS10101* соответственно. Число возможных гаплотипов по двум маркерам в этом случае будет составлять $9 \cdot 19 = 171$. И лишь 85 из них было выявлено (среди 666 человек). Ясно, что при исследовании выборки размером 600-700 человек оценка популяционных частот гаплотипов оказывается весьма приближительной, в то время как оценка популяционных частот аллелей для каждого из маркеров в отдельности достаточно достоверна. Однако для сцепленных локусов частота гаплотипов не может быть определена, исходя из частот аллелей.

Из таблицы 8 видно, что при расчетах PI во всех случаях учитывается только частота аллеля (гаплотипа), унаследованного ребенком от отца. Из представленных в работе [8] результатов для восьми маркеров следует, что частоты аллелей по всем локусам в разной степени отличаются для мужчин и женщин, составляющих единую популяцию. В этом контексте при расчетах PI более корректным следует признать использование эталонных частот аллелей, установленных именно для соответствующей популяции мужчин.

В настоящее время для более чем тридцати STR-маркеров хромосомы X, используемых в практических приложениях по установлению спорного родства, принято выделять четыре группы сцепления [8,25,26,27,28]. Каждая такая группа является независимой от других

Таблица 9
Пример расчета индекса отцовства для двух сцепленных маркеров *HPRTB* и *DXS10101*.

Локус	Генотип матери	Генотип дочери	Генотип предполагаемого отца	Расчет PI
<i>HPRTB</i>	12/12	12/12	12	$1/p(12) = 1/0,3535 = 2,83$
<i>DXS10101</i>	28.2/29.2	29.2/30.2	30.2	$1/p(30.2) = 1/0,1524 = 6,56$

групп, и значения PI (CPI), определяемые для разных групп сцепления, абсолютно корректно могут быть перемножены между собой. И напротив, предполагается, что внутри каждой группы все маркеры сцеплены между собой (значения PI перемножать нельзя).

В первую группу сцепления входят следующие маркеры: $DXS6795$, $DXS6807$, $DXS8378$, $DXS9895$, $DXS9902$, $DXS10135$, $DXS10148$, $Amel-X$ (хромосомная локализация $Xp22-21$). Вторая группа сцепления наиболее многочисленная: $DXS101$, $DXS981$, $DXS6789$, $DXS6797$, $DXS6800$, $DXS6801$, $DXS6803$, $DXS6809$, $DXS7130$, $DXS7132$, $DXS7133$, $DXS7424$, $DXS9898$, $DXS9905$, $DXS10074$, $DXS10075$, $DXS10079$, ARA , $GATA165B12$, $GATA172D05$ (хромосомная локализация $Xq11-24$). Третья группа включает всего два маркера: $HPRTB$ и $DXS10101$ (хромосомная локализация $Xq25-26$). В последнюю четвертую группу входят маркеры $DXS7423$, $DXS8377$, $DXS9908$, $DXS10011$, $DXS10134$, $DXS10146$, $DXS10147$ (хромосомная локализация $Xq27-28$). Здесь уместно отметить, что в коммерческий набор *Mentype Argus X-8* (*Biotype AG*, Дрезден, Германия) входят по два локуса из каждой группы сцепления.

Касаясь возможных затруднений, связанных с интерпретацией результатов экспертных исследований по X -маркерам, уместно кратко (и не претендуя на полноту изложения) охарактеризовать важные аномалии, связанные с хромосомой X . Причиной большинства таких хромосомных нарушений является нерасхождение половых хромосом в процессе мейоза у одного из родителей ребенка. У женщин при этом образуются гаметы XX и 0 (последняя вообще не содержит половых хромосом), у мужчин — гаметы XY и 0 . Последующее слияние нормальных или мутантных мужских и женских гамет может приводить к различному набору половых хромосом.

Синдром Клайнфельтера (*Klinefelter syndrome*) характеризуется полисомией по половым хромосомам. Частота этой патологии в мужской популяции высокая — около 0,2% (1:500) [4]. Люди, страдающие этим заболеванием, имеют лишние половые хромосомы: не менее двух хромосом X и не менее одной хромосомы Y , наиболее частый кариотип — $47,XXY$ (у 80% больных). В контексте экспертиз спорного отцовства важно отметить, что этот синдром остается нераспознаваемым на протяжении всей жизни примерно у половины больных [2,6]. Фенотипически это мужчины высокого роста, худощавого (астенического) сложения, с длинными руками и ногами, широким тазом и узкими плечами. У них слабо выражены вторичные половые признаки, нарушен сперматогенез, больные часто характеризуются низким уровнем умственного развития, немотивированными поступками.

Наиболее распространёнными хромосомными аномалиями у женщин являются *синдром полисомии X* и *синдром Шерешевского-Тернера*.

Частота трисомии по хромосоме X (кариотип $47,XXX$) в женской популяции составляет 0,1% (1:1000) [3]. Чрезвычайно редко встречаются тетра- и пентасомии $48,XXXX$, $48,XXXXY$, $49,XXXXX$, $49,XXXXX,Y$, $49,XXXXY,Y$. Синдром полисомии X характеризуется значительным фенотипическим полиморфизмом. С увеличением числа дополнительных хромосом X нарастает степень отклонения от нормы. Это женщины преимущественно с мужеподобным телосложением, у них могут быть недоразвиты первичные и вторичные половые признаки, однако детородная функция для таких женщин не исключена. Часто отмечается умеренная степень умственной отсталости.

Синдром Шерешевского-Тернера (*Ullrich-Turner syndrome*) характеризуется полным или частичным отсутствием одной хромосомы X и встречается в женской популяции с частотой около 1:2500 [12]. Фенотипически это женщины низкого роста (как правило, не более 150 см), с деформацией локтевых суставов и с крыловидными кожными складками на боковых поверхностях

короткой шеи (“лицо сфинкса”). Характерны нарушения овогенеза и вторичных половых признаков, половой инфантилизм. В большинстве случаев бесплодны. Цитогенетика синдрома разнообразна: лишь у половины пациенток обнаруживается истинная моносомия во всех клетках (кариотип $45X$). В 25% случаев наблюдаются различные аномалии одной из хромосом X (делеции короткого или длинного плеча, кольцевые хромосомы, изохромосомы). В остальных случаях выявляются различные варианты мозаицизма, в виде двух или более клеточных линий, одна из которых имеет кариотип $45X$, а другие — кариотипы $46XX$ или $46XY$.

Нарушения митоза на ранних стадиях эмбрионального развития также могут приводить к *клеточному мозаицизму* по половым хромосомам. При такой патологии содержание хромосомы X в разных клетках одного человека может быть разным: XX/XXX , XY/XXY , $X0/XXX$, $X0/XXY$ и др. Степень клинических проявлений возрастает с увеличением количества мозаичных клеток.

В целом, численные аномалии половых хромосом (X и Y) связаны с менее тяжелыми формами генетических болезней по сравнению с такими же аномалиями для аутосом. Вероятнее всего, это и является причиной относительно высокой частоты таких аномалий в человеческой популяции (около 1:500 или 0,2%) [1]. Исходя из этой оценки, можно ожидать, что в среднем в одной из 160-170 экспертиз спорного отцовства как минимум один из троих обследуемых будет аномален по числу половых хромосом.

В этом аспекте интерпретировать результаты молекулярно-генетических экспертиз спорного родства по маркерам хромосомы X следует с особой осторожностью. Доказанное наличие численных аномалий хромосомы X хотя бы у одного из обследуемых лиц влечет за собой *невозможность применения* описанных алгоритмов расчета индекса отцовства.

Например, указанием на возможный синдром Клайнфельтера будет являться выявление у лиц мужского пола двух и более аллелей в одном или нескольких полиморфных маркерах хромосомы X . Для женщин выявление трех и более аллелей в отдельных локусах указывает на полисомию. Напротив, гомозиготность по нескольким маркерам у женщин может свидетельствовать о моносомии.

Дополнительные затруднения при интерпретации результатов молекулярно-генетических экспертиз спорного родства (как отцовства, так и материнства) могут возникнуть в случаях, когда пол обследуемого ребенка неизвестен. При этом следует иметь в виду, что нормальный гемизиготный мужской генотип A экспериментально (по электрофоретическим профилям) не отличим от нормального гомозиготного женского генотипа AA . В таких случаях обязательно следует предвзительно установить пол ребенка (например, по локусу амелогенина), чтобы убедиться в целесообразности исследования X -маркеров вообще, а также использовать соответствующие полу ребенка корректные алгоритмы расчетов (в случаях спорного материнства).

Индикатором численных аномалий по половым хромосомам может являться существенный дисбаланс в уровне детекции сигнала между пол-специфичными фрагментами в локусе амелогенина. Однако и для этого маркера следует учитывать возможность относительно редких артефактных результатов [10, 24].

Помимо описанных выше патологий, связанных с численными аномалиями половых хромосом, причиной широкого ряда наследственных заболеваний являются мутации в разных генах хромосомы X . Например, *синдром тестикулярной феминизации* (*андрогеновая нечувствительность*, *androgen insensitivity syndrome*) обусловлен мутациями в гене андрогенового рецептора (ARA , $OMIM:313700$, хромосомная локализация $Xq11-12$). Такие больные имеют нормальный мужской кариотип $46XY$, но характеризуются женским фенотипом.

Примечательно, что высокополиморфный три-

нуклеотидный микросателлитный маркер *HumARA*, локализованный в экзоне 1 этого гена, некоторое время назад использовался в практических приложениях по идентификации личности и установлению родства [13]. Однако выявление чрезмерно удлиненных аллелей в этом локусе позволяет в достаточно определенной степени судить о риске ряда наследственных заболеваний [11, 21]. Именно из-за того, что микросателлит *HumARA* находится в кодирующей области и не является генетически нейтральным маркером, в настоящее время его использование для рутинных приложений по установлению родства не рекомендуется.

Аналогичные этические соображения могут быть отнесены и к ряду других полиморфных локусов хромосомы X. К настоящему времени в мире не существует единого стандарта по использованию определенных X-маркеров в экспертизах спорного родства. В целом, интерпретация и численная оценка результатов по этим локусам зачастую может оказаться более сложной задачей, чем для аутосомных маркеров.

Во всех затруднительных случаях при экспертном исследовании маркеров хромосомы X целесообразным видится уточнение анамнеза и характерных фенотипических признаков обследуемых лиц, проведение дополнительного цитогенетического анализа и привлечение для консультаций специалистов в области медицинской генетики. С другой стороны, информация о хромосомных

Формулы расчетов индекса отцовства для маркеров, локализованных на хромосоме X человека для всех возможных комбинаций генотипов обследуемых лиц

№	Генотип матери	Генотип дочери	Генотип предполагаемого отца	Формула расчета PI
1	AA	AA	A	1/p(a)
2	AB	AA	A	1/p(a)
3	AA	AB	B	1/p(b)
4	AB	AB	A	1/[p(a)+p(b)]
5	AB	AC	C	1/p(c)
6	неизвестен	AA	A	1/p(a)
7	неизвестен	AB	A	1/2p(a)
8	AA	AA	B	отцовство исключается
9	AA	AB	C	отцовство исключается
10	AB	AA	C	отцовство исключается
11	AB	AB	C	отцовство исключается
12	AB	AC	D	отцовство исключается
13	неизвестен	AA	B	отцовство исключается
14	неизвестен	AB	C	отцовство исключается

нарушениях и синдромах, впервые диагностированных в рамках экспертиз спорного родства по X-маркерам, должна являться исключительно конфиденциальной. Результаты о достоверно выявленном хромосомном нарушении и связанном с ним заболеванием не следует сообщать обследуемому лицу. Исключение составляют только случаи, когда такого рода информация явным образом запрошена именно этим человеком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Хромосомные синдромы и аномалии. Классификация и номенклатура. — Ростов-на-Дону: РостГМУ, 1999. — 192 с.
2. Гусакова Д.А., Мсхалая Г.Ж., Титова Ю.А., Калинин С.Ю. Опыт применения Небидо у пациента с синдромом Клайнфельтера. // Ожирение и метаболизм — 2007. — №2. — С. 32-34.
3. Давиденкова Е.Ф., Либман И.С. Клиническая генетика. — Л.: Медицина, 1975. — 432 с.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 432 с.
5. Ефремов И.А., Сергеев Ю.А. Программа для расчета индекса и вероятности отцовства (материнства) при исследованиях ДНК — Pindex: Paternity Index. // Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2009610058 от 11.01.2009 г., по заявке №2008615246, дата поступления 13.11.2008.
6. Abramsky L., Chapple J. 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,XXY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counseling. // Prenat Diagn. — 1997. — № 17 (4). — P. 363-368.
7. Ayres K.L., Powley W.M. Calculating the exclusion probability and paternity index for X-chromosomal loci in the presence of substructure. // Forensic Sci. Int. — 2005. — Vol. 149 (2-3). — P. 201-203.
8. Becker D., Rödiger H., Augustin C. et al. Population genetic evaluation of eight X-chromosomal short tandem repeat loci using Mentype Argus X-8 PCR amplification kit. // Forensic Sci. Int. Genet. — 2008. — Vol. 2 (1). — P. 69-74.
9. Brenner C. Symbolic kinship program. // Genetics. — 1997. — Vol. 145. — P.535-542. (Published erratum appears in Genetics 147 (1997) following 398.)
10. Cadenas A.M., Regueiro M., Gayden T., et al. Male amelogenin dropouts: phylogenetic context, origins and implications. // Forensic Sci. Int. — 2007. — Vol. 166 (2-3). — P. 155-163.
11. Caskey C. T., Pizzuti A., Fu Y.-H., Fenwick R.G. Jr., Nelson D.L. Triplet repeat mutations in human disease. // Science — 1992. — Vol. 256. — P. 784-789.
12. Clement-Jones M., Schiller S., Rao E., et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. // Hum. Mol. Genet. — 2000. — Vol. 9 (5). — P. 695-702.
13. Desmarais D., Zhong Y., Chakraborty R., et al. Development of a highly polymorphic STR marker for identity testing purposes at the human androgen receptor gene (HUMARA). // J. Forensic Sci. — 1998. — Vol. 43 (5). — P. 1046-1049.
14. Forensic DNA evidence interpretation. / Ed. by J. Buckleton, C.M. Triggs, S.J. Walsh. — CRC Press, Boca Raton, London, New York, Washington, D.C., 2005.
15. Fung W.K. User-friendly programs for easy calculations in paternity testing and kinship determinations. // Forensic Science International. — 2003. — Vol. 136. — P. 22-34.
16. Gjertson D.W., Brenner C.H., Baur M.P., et al. ISFG: Recommendations on biostatistics in paternity testing. // Forensic Sci. Int. Genet. — 2007. — Vol. 1 (3-4). — P. 223-231.
17. Hering S., Augustin C., Edelmann J., et al. DXS10079, DXS10074 and DXS10075 are STRs located within a 280-kb region of Xq12 and provide stable haplotypes useful for complex kinship cases. // Int. J. Legal Med. — 2006. — Vol. 120. — P. 337-345.
18. Hering S., Brundirs N., Kuhlisch E., et al. DXS10011: studies on structure, allele distribution in three populations and genetic linkage to further q-telomeric chromosome X markers. // Int. J. Legal Med. — 2004. — Vol. 118. — P. 313-319.
19. Jędrzejczyk M., Jacewicz R., Berent J. Polymorphism of X-chromosome STR loci: DXS8378, DXS7132, HPRTB, DXS7423 in a population of central Poland. // Problems of Forensic Sciences — 2008. — Vol. LXXIII. — P. 65-69.
20. Krawczak M. Kinship testing with X-chromosomal markers: mathematical and statistical issues. // Forensic Sci. Int. Genet. — 2007. — Vol. 1 (2). — P. 111-114.
21. La Spada A.R., Wilson E.M., Lubahn D.B., et al. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. // Nature — 1991. — Vol. 352. — P. 77-79.
22. Morling N., Allen R.W., Carracedo A., et al. Paternity Testing Commission of the International Society of Forensic Genetics: recommendations on genetic investigations in paternity cases. // Forensic Science International — 2002. — Vol. 129. — P. 148-157.
23. Robino C., Giolitti A., Torre C. Development of two multiplex PCR systems for the analysis of 12 X-chromosomal STR loci in a northwestern Italian population sample. // Int. J. Legal Med. — 2006. — Vol. 120. — P. 315-318.
24. Stapleton P.M., Lai D., Millar C.D., et al. Discovery of three related females who type XY at the amelogenin locus. // Forensic Science International: Genetics Supplement Series — 2008. — Vol. 1. — P. 577-579.
25. Szibor R. X-chromosomal markers: Past, present and future. // Forensic Science International Genetics. — 2007. — Vol. 1 (2). — P. 93-99.

26. Szibor R., Hering S., Edelmann J. A new web site compiling forensic chromosome X research is now online. // *Int. J. Legal Med.* — 2006. — Vol. 120 (4). — P. 252-254.

27. Szibor R., Krawczak M., Hering S., et al. Use of X-linked

markers for forensic purposes // *Int. J. Legal Med.* — 2003. — Vol. 117. — P. 67-74.

28. Tillmar A.O., Mostad P., Egeland T., et al. Analysis of linkage and linkage disequilibrium for eight X-STR markers. // *Forensic Sci. Int. Genet.* — 2008. — Vol. 3 (1). — P. 37-41.

Информация об авторах: 690022 Владивосток, пр. 100-летия Владивостока, 159; e-mail: kozhemyako@gmail.com
Ефремов Илья Алексеевич — старший научный сотрудник, к.б.н., e-mail: info@tapotili.ru
Кожемьяко Валерий Борисович — старший научный сотрудник, к.б.н., доцент

© ПАНЧЕНКО А.С., ЮКИНА М.А., ГАЙМОЛЕНКО И.Н., ТИХОНЕНКО О.А. — 2011
УДК 616-053.31, 616.24

СОСТОЯНИЕ НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ

*Александра Сергеевна Панченко, Марина Александровна Юкина,
Инесса Никандровна Гаймоленко, Ольга Александровна Тихоненко*

(¹Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра пропедевтики детских болезней, зав. — к.м.н., доц. А.С. Панченко, кафедра госпитальной педиатрии, зав. — д.м.н., проф. И.Н. Гаймоленко; ²Краевая клиническая больница, гл. врач — к.м.н. И.Д. Лиханов)

Резюме. Обследовано 65 новорожденных детей с клиникой тяжелой дыхательной недостаточности, требующей респираторной поддержки в раннем неонатальном периоде. В конденсате выдыхаемого воздуха у новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких определяли концентрацию стабильных метаболитов оксида азота. В результате анализа полученных данных отмечено, что продукция оксида азота не зависит от срока гестации, характера легочной патологии, особенностей терапии.

Ключевые слова: новорожденный, метаболиты оксида азота, конденсат выдыхаемого воздуха, дыхательная недостаточность.

NITRIC OXIDE SYSTEM STATE IN NEWBORNS

A.S. Panchenko, M. A. Yukina, I.N. Gaymolenco, O.A. Tikhonenko
(¹Chita State Medical Academy;)

Summary. The study involved 65 infants with severe respiratory insufficiency and respiratory support was necessary in such cases. The aim of this study is to investigate concentration of stable NO metabolites of nitric oxide and nitrates in exhaled breathe condensate in neonates. The authors has shown that NO production do not depend on the age of gestation, respiratory pathology and features of treatment.

Key words: newborn, NO metabolites, exhaled breathe condensate, respiratory insufficiency.

Во всём мире неуклонно растет число преждевременных родов. Факторов риска рождения недоношенного ребенка достаточно много, это и высокая соматическая, эндокринная, иммунологическая, генетическая патологии среди беременных. Не маловажную роль играет и влияние экологических, профессиональных, социальных и других воздействий на состояние здоровья женщин. Недоношенный ребенок требует пристального внимания врача, применение современных технологий и методов выхаживания, а так же достаточного материального обеспечения родовспомогательных учреждений. Одновременное повышение качества помощи новорожденным, улучшение оснащения оборудованием родовспомогательных и детских отделений, внедрение новых технологий реанимационно-интенсивной помощи создает предпосылки для выхаживания даже глубоко недоношенных детей [9]. Нельзя забывать о том, что кажущийся небольшой процент недоношенных детей формирует основную часть структуры перинатальной смертности. Респираторные нарушения занимают ведущее место в структуре перинатальной патологии новорожденных и, особенно, недоношенных детей. При этом дыхательные нарушения, возникшие в раннем неонатальном периоде, являются наиболее частой причиной не только смерти, но и хронических заболеваний легких [7]. Оценка характера течения воспалительного процесса в тканях легкого и бронхов и вызывающих его причин является актуальной задачей детской пульмонологии. Для этого используют преимущественно инвазивные методы: бронхографию, бронхоскопию с исследованием бронхоальвеолярного лаважа, бронхобиопсию [10,11]. Но не все из этих методов применимы в педиатрии, особенно в неонатологической практике. В

современных условиях усовершенствовать диагностику активности течения бронхолегочного процесса позволяют некоторые биохимические маркеры. Особый интерес представляют исследования, свидетельствующие о важной роли оксида азота (NO) в патогенезе воспалительного и иммунного процессов в легочной ткани. Биологическая роль NO в организме человека определяется его медиаторными функциями в разнообразных физиологических и патофизиологических процессах в большинстве систем: регулирует тонус гладких мышц сосудов и бронхов, оказывает антитромботическое действие, регулирует воспаление и иммунную защиту. В легких NO синтезируется в клетках эндотелия артерий и вен, эпителиоцитах, макрофагах, нейтрофилах [1,6]. Оксид азота определяют непосредственно при анализе воздушной смеси, выдыхаемой испытуемым. Процедура измерения NO в выдыхаемом воздухе является неинвазивной и безопасной, но применение ее у детей младше 6 лет затруднительно. Об уровне NO также можно судить, измеряя концентрацию его метаболитов в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). Конденсат выдыхаемого воздуха — это жидкость, полученная в результате конденсации паров выдыхаемой воды и диспергированных в ней частиц с поверхности респираторного тракта. У пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), влага из выдыхаемого воздуха оседает на стенках дыхательного контура и собирается во влагоборник. Таким образом, процедура забора КВВ у этой группы больных является простой и неинвазивной. В современной научной литературе множество статей посвящено исследованию содержания NO в различных биологических жидкостях. Так, было отмечено, что концентрация NO и его метаболитов значительно повы-