

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 575.113+618.36+613.952+616-06

DOI 10.11603/2415-8798.2017.1.7464

©М. І. Римарчук, О. М. Макаручук, О. Г. Бойчук

Івано-Франківський національний медичний університет

АЛЕЛЬНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ *GST*S У МАТЕРІВ ІЗ ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ТА ЇХ НОВОНАРОДЖЕНИХ: АКУШЕРСЬКІ ТА ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ

Резюме. Роль плаценти зумовлена реалізацією ряду функціональних механізмів забезпечення росту і внутрішньоутробного розвитку плода. Глутатіон-S-трансферази беруть активну участь у знешкодженні продуктів пероксидного окиснення ліпідів та пероксидів ДНК, відновлюючи органічні гідроперекиси в спирти та сприяючи ізомеризації деяких стероїдів та простагландинів. При наявності певних поліморфних варіантів *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* генів сімейства глутатіон-S-трансфераз проходить виснаження глутатіонзалежного АОЗ та пригнічення детоксикаційної функції плаценти.

Мета дослідження – визначити алейний поліморфізм генів глутатіон-S-трансфераз *GSTT1* та *GSTM1* у жінок із плацентарною дисфункцією, в здорових новонароджених та новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку на основі проведеного молекулярно-генетичного дослідження пуповинної крові.

Матеріали і методи. У дослідження було залучено 105 жінок: основну групу склали 33 жінки з плацентарною дисфункцією (ПД) без затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) у дітей, яких вони народили (перша група), та 17 жінок із ПД та ЗВУР (друга група). Контрольну групу склали 55 жінок (третя група), які народили здорових доношених дітей.

Результати досліджень та їх обговорення. Встановлено, що ризик розвитку ПД та ПД зі ЗВУР за домінантною моделі успадкування (*313AG* + *313GG* порівняно з *313AA*) достовірно зростає. Перспективними прогностичними моделями міжгенної взаємодії для оцінки розвитку ПД передбачається аналіз варіантів генів *GSTM1*, *GSTP1*, а ПД зі ЗВУР – *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*. У результаті аналізу проб сироватки пуповинної крові та отриманих даних встановлено, що частота поліморфного варіанта *GSTM1* "+" у всіх новонароджених області склала 42,69 %, а *GSTM1* "-" – 57,30 %. Частота поліморфного варіанта *GSTT1* "+" у всіх новонароджених області становила 79,77 %, а *GSTT1* "-" – 20,22 %.

Висновки. Результати досліджень розподілу різних алейних варіантів генів *GSTM1* і *GSTT1* показали їх відмінності у різних групах новонароджених. Виявлено вірогідну різницю між частотами делеційного варіанта гена *GSTM1* у здорових новонароджених та новонароджених із ЗВУР. Сукупний аналіз комбінованого впливу декількох чинників виявив, що перебіг вагітності у жінок із ПД, гестозом та генотипом *GSTM1 deletion* асоціюється із значним зростанням ризику ЗВУР у плодів.

Ключові слова: плацентарна дисфункція; поліморфізм генів *GST*S; затримка внутрішньоутробного розвитку.

ВСТУП Прогрес сучасного акушерства та перинатології виявив нові проблеми, пов'язані з гестаційним процесом і антенатальною охороною плода. Оскільки останнім часом зберігається тенденція до зростання антропогенного навантаження та поєданого впливу екзогенних шкідливих чинників на ембріон та плід, виникла необхідність у з'ясуванні ролі генетичних факторів у реалізації цього впливу на майбутню дитину. Генетичний аналіз мультифакторної патології, який базується на вивченні поліморфізму генів, поки що залишається складним завданням. При цьому тестування алейних генів "зумовленості" має велике значення для профілактики, лікування та прогнозу перебігу різних захворювань. У світі на даний час вивчено алейний поліморфізм більше 40 генів, які відносяться до генної сітки невиношування вагітності [1, 2].

На даний час кількість наукових праць, у яких проводиться пошук генетичних маркерів щодо розвитку плацентарної дисфункції (ПД), досить невелика [2, 3]. Особливої уваги у цьому напрямку заслуговують питання профілактики народження дітей із низькою масою тіла та затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), що є наслідком порушення адаптаційних процесів плацентарного комплексу [4, 5].

Результати досліджень останніх років продемонстрували, що сприйнятливність організму до шкідливого впливу різних факторів залежить від поліморфізму генів системи детоксикації ксенобіотиків, частиною якої є глутатіонзалежна ланка антиоксидантної системи. Гени, що кодують ферменти цієї родини, характеризуються значними коливаннями частот поліморфних варіантів у різних популяціях. Алейні варіанти асоційовані як із розвитком захворю-

вань, так і з особливостями їх перебігу. Так, ряд дослідників виявив асоціацію антенатальної патології плодів і перинатальної патології новонароджених, у тому числі й окремих неонатальних синдромів, зі спадковозумовленими порушеннями біосинтезу *GST*S [6–8]. Наявність функціонально неактивних генів глутатіон-S-трансфераз зумовлюють порушення детоксикації екзо- та ендогенних ксенобіотиків, підвищують ризик виникнення мультифакторної патології.

Тому вивчення генетичної складової акушерських та перинатальних ускладнень є перспективним напрямком у розвитку предиктивної медицини плода, яка дозволить прогнозувати ризик розвитку патологічних станів як у антенатальному, так неонатальному періодах життя.

Метою дослідження стало вивчити особливості та дослідити частоту алейного поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* у жінок із плацентарною дисфункцією у взаємозв'язку з перинатальною патологією новонароджених, зокрема у новонароджених із ЗВУР.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ При плануванні дослідження ми передбачили визначення делеційного й алейного поліморфізму генів *GSTT1*, *GSTM1* у гомозиготному стані, а визначені генотипи прийняли позначати як делеційні (*GSTT1 deletion*, *GSTM1 deletion*) або алейні (*GSTT1 allele*, *GSTM1 allele*) варіанти. До проведення дослідження було залучено 105 жінок із даними, підтвердженими інструментальними методами дослідження, порушення функції фетоплацентарного комплексу (ПД). Із них 33 пацієнтки з плацентарною дисфункцією та масою новонароджених у межах гестаційної середньостатистичної норми (перша

група) та 17 жінок із ПД та ЗВУР у дітей, яких вони народили (друга група). До третьої групи увійшли 55 осіб, які народили здорових доношених дітей. Також матеріалом для дослідження була пуповинна кров 89 новонароджених Івано-Франківської області, з них 47 – здорових доношених дітей, 14 новонароджених із ЗВУР та 28 новонароджених масою у межах гестаційної норми від матерів із ПД.

Алельний поліморфізм *GSTT1* та *GSTM1* генів *GSTs* визначали із використанням модифікованого протоколу мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції [6, 9–11]. Аналізували отримані амплікони за допомогою транслюмінатора "Біоком", з подальшим архівуванням у персональному комп'ютері за допомогою відеосистеми "ViTran" (Російська Федерація). Для статистичного аналізу отриманих даних використовували критерій χ^2 -Пірсона; за умови, коли об'єм вибірки не перевищував 10 спостережень, застосовували критерій χ^2 з поправкою Йєтса (програмf Statistika10.0, Stat Soft Inc.) та відношення шансів (Odds Ratio (OR)).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні дослідження делеційного поліморфізму генів *GSTT1*, *GSTM1* та поліморфізму *A313G* за геном *GSTP1* у всіх ($n=105$) жінок було виявлено такий розподіл поліморфних варіантів досліджуваних генів: генотип *GSTT1 allele* становив 81,90 %, *GSTT1 deletion* – 18,10 %, *GSTM1 allele* – 55,24 %, *GSTM1 deletion* – 44,76 %. Частота поліморфних варіантів за геном *GSTP1* мала значення: генотип AA – 52,38 %, AG – 38,10 %, GG – 9,52 %.

Ми виявили вірогідне підвищення частоти алельного поліморфізму гена *GSTM1* у третій групі ($\chi^2=4,01$; $p=0,045$; OR=0,39 95 % CI (0,16–0,95)), разом з тим, як у першій групі спостерігали підвищення делеційного поліморфізму цього гена ($\chi^2=4,01$; $p=0,045$; OR=2,59 95 % CI (1,06–6,35)). Статистично значущої відмінності в частотах генотипів за генами *GSTT1* в першій та третій групах не виявлено, хоча відмічалася тенденція до зниження частоти *GSTT1* делеційного поліморфізму в третій групі.

При сукупному аналізі першої та другої груп, порівняно з третьою групою, також виявлено достовірні відмінності за поліморфізмом гена *GSTM1*. Спостерігали значуще підвищення генотипу *GSTM1 allele* ($\chi^2=10,18$; $p=0,001$; OR=0,25 95 % CI (0,11–0,57)) у третій групі, тоді як у першій та другій значуще переважав генотип *GSTM1 deletion* ($\chi^2=10,18$; $p=0,001$; OR=3,98 95 % CI (1,76–8,99)). Статистично суттєвої різниці за геном *GSTT1* виявлено не було.

GSTM1 делеційний поліморфізм мали 82,35 % жінки другої групи, а в першій групі його частота складала 51,52 %. Отримані результати вагомо відрізнялися, про що свідчив показник співвідношення (OR=4,39 95 % CI (1,06–18,20)), це дозволило припустити, що наявність генотипу *GSTM1 deletion* у матерів є фактором ризику антенатального ураження плода та ймовірності розвитку ЗВУР у плодів за наявності клінічних ознак ПД.

Отже, в обстежених жінок було виявлено асоціацію *GSTM1 deletion* зі зростанням ризику розвитку ПД (без та зі ЗВУР у плодів). При сукупному аналізі першої та другої груп жінок, порівняно з контролем, підтверджено отриману асоціацію. За одержаними показниками співвідношення шансів видно, що ризик розвитку ПД та дистресу плода при вагітності за наявності генотипу *GSTM1 deletion* зростає від 2,59 до майже 4 разів. А от ризик ЗВУР на тлі ПД – більше ніж у 11 разів (порівняно з контролем, $p<0,05$). Отримані дані щодо відмінностей за цим поліморфним варіантом у першій та другій групах вказують на те, що наявність генотипу *GSTM1 deletion* у матерів із порушенням плацентациї та локальним непрогресуючим відшаруванням плаценти є прогностичним критерієм ризику ЗВУР у плодів.

Порівняння результатів, отриманих у першій та другій групах дослідження, показало значущі відмінності, які полягають у зниженні ризику розвитку, в даному випадку ЗВУР у плодів, за наявності *GSTT1 allele/GSTM1 allele*, та зростанні ризику розвитку даного стану при комбінації *GSTT1 deletion/GSTM1 deletion*.

Для прогнозування ПД (з і без ЗВУР) також необхідно здійснювати дослідження трьох генів сімейства глутатіон-трансфераз, бо трилокусна модель мала найкращу відтворюваність і точність (табл.).

Проведення пермутаційного тесту (MDR Permutation Testing Module 1.0 beta 2) підтвердило статистичну значущість отриманих результатів, причому для гена *GSTM1* при відтворюваності моделі 10/10 – $p<0,05$; для моделі з включенням двох генів *GSTM1/GSTP1* – $p<0,01$; для трилокусної моделі з включенням генів *GSTT1/GSTM1/GSTP1* – $p<0,001$.

Отримані результати щодо значущого впливу поліморфізму генів *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* на розвиток ПД та прояви ЗВУР на тлі ПД було проаналізовано сукупно із іншими екзо- та ендогенними чинниками ризику, анамнестичними даними та клініко-лабораторними показниками у динаміці вагітності. Ген-факторної взаємодії виявлено не було, що може бути пов'язано з отриманим лікуванням упродовж вагітності та невираженим ефектом результату ген-факторної взаємодії.

Проведений аналіз генетичного поліморфізму в обстежених жінок у порівняльному аспекті сприяв встановленню важливих особливостей. Виявлено асоціацію генотипу *GSTM1 deletion* зі зростанням ризику розвитку ПД у вагітних (незалежно від НДСТ) та асоціацію *GSTM1 allele* зі зниженням ризику розвитку ПД. Наявність генотипу *GSTM1 deletion* у матерів є фактором ризику ЗВУР у плодів за присутності клінічних ознак ПД, а за наявності генотипу *GSTM1 allele* ризик ЗВУР у плодів зменшується.

Перспективними прогностичними моделями міжгенної взаємодії для оцінки розвитку ПД передбачається аналіз варіантів генів *GSTM1*, *GSTP1*, а ПД зі ЗВУР – *GSTT1*,

Таблиця. Моделі міжгенної взаємодії у розвитку плацентарної дисфункції з і без затримки внутрішньоутробного розвитку плода

| Кількість генів у моделі | Комбінації генів у прогностичній моделі | Відтворюваність моделі | Точність моделі, % |
|--------------------------|---|------------------------|--------------------|
| 1* | <i>GSTM1</i> | 10/10 | 66,45 |
| 2** | <i>GSTM1/GSTP1</i> | 10/10 | 67,00 |
| 3*** | <i>GSTT1/GSTM1/GSTP1</i> | 10/10 | 74,45 |

Примітки: 1) * – визначена найкраща модель ($p\leq 0,05$) серед n-генних моделей;

2) ** – визначена найкраща модель ($p\leq 0,01$) серед n-генних моделей;

3) *** – визначена найкраща модель ($p\leq 0,001$) серед n-генних моделей.

GSTM1, *GSTP1*. Сукупний аналіз комбінованого впливу декількох чинників виявив, що перебіг вагітності в осіб із ПД та генотипом *GSTM1 deletion* на тлі гестозу асоціюється зі значним зростанням ризику ЗВУР у плодів.

У результаті аналізу проб сироватки пуповинної крові та отриманих даних встановлено, що частота поліморфного варіанта *GSTM1*“+” у всіх новонароджених області склала 42,69 %, а *GSTM1* “–” – 57,30 %. Частота поліморфного варіанта *GSTT1*“+” у всіх новонароджених області становила 79,77 %, а *GSTT1*“–” – 20,22 %. Результати досліджень розподілу різних алельних варіантів генів *GSTM1* і *GSTT1* показали їх відмінності у різних групах новонароджених. Виявлено вірогідну різницю між частотами делеційного варіанта гена *GSTM1* у здорових новонароджених та новонароджених із ЗВУР. В останніх він був у 1,54 раза частіше ($\chi^2=4,44$; $OR=0,35$ (0,14–0,86), $p<0,05$), ніж у здорових новонароджених. Делеційний варіант гена *GSTT1* у новонароджених із ЗВУР переважав у 1,25 раза такий у здорових.

При аналізі частот поєднань алельних варіантів у загальній групі новонароджених було виявлено поєднання генотипів *GSTM1* “+”/*GSTT1* “+” у 32,58 %, *GSTM1*“+”/*GSTT1*“–” – у 10,11 %, *GSTM1*“–”/*GSTT1*“+” – у 47,19 %, *GSTM1* “–”/*GSTT1*“–” у 10,11 % випадків. При порівнянні частот комбінацій генотипів у здорових новонароджених і новонароджених із ЗВУР, найбільша відмінність спостерігалася для поєднань алельних варіантів *GSTM1*“–”/*GSTT1*“–” – 4,25 та 14,28 % відповідно. Проте ця різниця, як і для інших поєднань алелей, не була достовірною.

Аналіз частот комбінацій генотипів у здорових новонароджених і дітей від вагітностей, народжених із нормальною для гестаційного віку масою, також виявив різницю для поєднань алельних варіантів *GSTM1* “–”/*GSTT1* “–” – 4,25 та 10,71 % відповідно.

Вивченням ролі функціональної неспроможності плаценти, як органа, що забезпечує взаємодію двох організмів – матері й плода, показано, що зниження буферної ємності глутатіонзалежної ланки антиоксидантного захисту в плаценті на тлі інтенсифікації процесів пероксидного окиснення ліпідів, відіграє ключову роль її дисфункції. Від-

носний ризик розвитку плацентарної недостатності, а саме ЗВУР плода, в обстежених, які мали генотип *GSTM1*“–” у плацентах, підвищений майже в 3 рази [12–15]. Дані, отримані нами, також продемонстрували асоціацію нефункціонального алеля гена *GSTM1* зі ЗВУР у обстежених новонароджених Прикарпаття.

ВИСНОВКИ Результати проведеного дослідження дозволили доповнити патогенетичну концепцію розвитку плацентарної дисфункції, більш глибоко вивчити механізми реалізації гестаційних ускладнень та негативних перинатальних наслідків із позиції порушення регуляції молекулярно-генетичних процесів.

Аналіз молекулярно-генетичних досліджень та їх результатів дозволив провести оцінку частоти різних варіантів алелей генів глутатіон-S-трансферази, що кодують синтез глутатіонзалежних ферментів у плаценті вагітних із ПД, та встановити взаємозв'язок між імовірністю негативних перинатальних наслідків, таких, як синдром затримки розвитку плода та дистрес плода на тлі плацентарної дисфункції, із високою частотою функціонально ослаблених поєднань алелей цих генів. Отримані дані дозволяють ґрунтовніше зрозуміти генез переривання вагітності та негативних перинатальних наслідків у жінок й оптимізувати комплекс заходів підготовки до вагітності.

При дослідженні сироватки пуповинної крові вірогідної різниці поєднань алельних варіантів *GSTM1*“+”/*GSTT1*“+”, *GSTM1*“+”/*GSTT1*“–”, *GSTM1*“–”/*GSTT1*“+”, *GSTM1*“–”/*GSTT1*“–” у обстежених новонароджених виявлено не було, проте найбільша різниця спостерігалася для поєднань алельних варіантів *GSTM1*“–”/*GSTT1*“–” як в групі здорових новонароджених і новонароджених із ЗВУР (4,25 та 14,28 %) відповідно, так у групі порівняння здорових новонароджених і новонароджених із масою, що відповідає гестаційній нормі (4,25 та 10,71 % відповідно).

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні алельного поліморфізму генів глутатіон-S-трансфераз *GSTT1* та *GSTM1* у вагітних із плацентарною дисфункцією та діагностованим синдромом ЗВУР плода з подальшою розробкою профілактичних заходів для жінок з обтяженим анамнезом за даною патологією.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Gluckman P. D. The consequences of being born small – an adaptive perspective / P. D. Gluckman, M. A. Hanson // *Horm. Res.* – 2006. – Vol. 65. – P. 5–14.
2. Genetic, biochemical, and environmental factors associated with pregnancy outcomes in newborns from the Czech Republic / P. Jr. Rossner, N. Tabashidze, M. Dostal [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2011. – Vol. 119, № 2. – P. 265–271.
3. Somers C. M. Air pollution and mutations in the germline: are humans at risk? / C. M. Somers, D. N. Cooper // *Hum. Genet.* – 2009. – Vol. 125, № 2. – P. 119–130.
4. Sharp N. P. Evidence for elevated mutation rates in low-quality genotypes / N. P. Sharp, A. F. Agrawal // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2012. – Vol. 109, № 16. – P. 6142–6146.
5. Scheuplein R. Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity. I. Biological basis / R. Scheuplein, G. Charnley, M. Dourson // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 35, № 3. – P. 429–447.
6. Small for gestational age: short stature and beyond / P. Saenger, P. Czernichow, I. Hughes, E. O. Reiter // *Endocr. Rev.* – 2007. – Vol. 28, № 2. – P. 219–251.
7. Micronuclei in neonates and children: effects of environmental, genetic, demographic and disease variables / N. Holland, A. Fucic, D. F. Merlo [et al.] // *Mutagenesis.* – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 51–56.
8. Cytokinesis-blocked micronucleus assay as a novel biomarker for lung cancer risk / R. A. El-Zein, M. B. Schabath, C. J. Etzel [et al.] // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66. – P. 6449–6456.
9. Genetic polymorphisms of genes involved in DNA repair and metabolism influence micronucleus frequencies in human peripheral blood lymphocytes / V. S. Dhillon, P. Thomas, G. Iarmarcovai [et al.] // *Mutagenesis.* – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 33–42.
10. Influence of genetic polymorphisms on biomarkers of exposure and effects in children living in Upper Silesia / D. Mielzynska-Svach, E. Blaszczyk, D. Butkiewicz [et al.] // *Mutagenesis.* – 2013. – Vol. 28, № 5. – P. 591–599.
11. Glutathione transferases / J. D. Hayes, J. U. Flanagan, I. R. Jowsey // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 51–88.
12. A multiplex polymerase chain reaction protocol for the simultaneous analysis of the glutathione S-transferase *GSTM1* and *GSTT1* polymorphisms / M. Arand, R. Muhlbauer, J. Hengstler [et al.] // *Anal. Biochem.* – 1996. – Vol. 236. – P. 184–186.
13. Аналіз внеску поліморфних варіантів генів *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* і розвиток критичних станів та органних дисфункцій і недоношених новонароджених з низькою масою тіла / Н. Г. Горювенко, Е. Е. Шунько, З. І. Росоха [та ін.] // *Здоров'я жінки.* – 2010. – № 5 (51). – С. 176–179.

14. Mates J. Antioxidant enzyme and human diseases / J. Mates, C. Peres-Gomez, I. Nunez de Casrto // Clin. Biochem. – 1999. – Vol. 32. – P. 595–603.

15. Dusinska M. Glutation-S-transferases polymorphisms influence the level of oxidative DNA damage and antioxidant protection in humans / M. Dusinska, A. Ficek, A. Horská // Mutat. Res. – 2001. – Vol. 10. – P. 47–55.

Отримано 03.02.17

©M. I. Rymarchuk, O. M. Makarchuk, O. G. Boychuk
Ivano-Frankivsk National Medical University

ALLELIC GSTS GENE POLYMORPHISM IN MOTHERS WITH PLACENTAL DYSFUNCTION AND THEIR NEWBORNS: OBSTETRIC AND PERINATAL OUTCOMES

Summary. The role of the placenta caused by the implementation of a number of functional mechanisms of growth and fetal development. Glutathione-S-transferase is actively involved in the removal of products peroxidation lipid peroxides and DNA, restoring organic hydroperoxide to alcohol and contributing isomerization some steroids and prostaglandins. If there are certain polymorphic variants *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* gene family of glutathione-S-transferase is hlutation dependent AOD depletion and inhibition of detoxification function of the placenta.

The aim of the study – to determine the allelic polymorphism gene glutathione-S-transferase *GSTT1* and *GSTM1* in women with placental dysfunction in healthy newborns and infants with intrauterine growth retardation conducted molecular genetic study of umbilical cord blood.

Materials and Methods. The study involved 105 women; the main group included 33 women with placental dysfunction (PD) without intrauterine growth retardation (IUGR) in children born by them (I group) and 17 women with IUGR, and PD (II group). The control group consisted of 55 women (III group) who gave birth to healthy term infants.

Results and Discussion. It is established that the risk of PD and PD with IUGR by the dominant model of inheritance (313AG + 313GG versus 313AA) significantly increased. The promising prognostication models of intergenic interaction for the assessment of the development of placental dysfunction imply the analysis of *GSTM1* and *GSTP1* gene polymorphisms and for the assessment of the development of placental dysfunction with intrauterine growth retardation – of *GSTT1*, *GSTM1* and *GSTP1*. An analysis of serum samples of umbilical cord blood and obtained data revealed that the frequency of *GSTM1* polymorphic variant “+” in the field of newborns was 42.69 % and *GSTM1* “–” – 57.30 %. The frequency of polymorphic variants *GSTT1* «+» in all newborns region was 79.77 % and *GSTT1* “–” – 20.22 %.

Conclusions. The study of the distribution of different allelic variants of genes *GSTM1* and *GSTT1* proved their differences in different groups of newborns. We found significant difference between the frequencies of *GSTM1* gene deletion variant in healthy infants and newborns with IUGR. A pooled analysis of the combined impact of several factors found that pregnancy in women with PD, preeclampsia and *GSTM1*deletion genotype is associated with a significant increased risk of IUGR fetuses.

Key words: placental dysfunction; genes polymorphism GSTS; intrauterine growth retardation.

©M. I. Римарчук, О. М. Макарчук, А. Г. Бойчук
Ивано-Франковский национальный медицинский университет

АЛЛЕЛЬНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ GSTS В МАТЕРЕЙ С ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ И ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ: АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Резюме. Роль плаценты обусловлена реализацией ряда функциональных механизмов обеспечения роста и внутриутробного развития плода. Глутатион-S-трансферазы принимают активное участие в обезвреживании продуктов пероксидного окисления липидов и пероксидов ДНК, восстанавливая органические гидроперекиси в спирты и способствуя изомеризации некоторых стероидов и простагландинов. При наличии определенных полиморфных вариантов *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* генов семейства глутатион-S-трансфераз происходит истощение глутатионзависимой АОЗ и угнетение детоксикационной функции плаценты.

Цель исследования – определить аллельный полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз *GSTT1* и *GSTM1* у женщин с плацентарной дисфункцией, у здоровых новорожденных и новорожденных с задержкой внутриутробного развития на основании проведенного молекулярно-генетического исследования пупочной крови.

Материалы и методы. В исследование было вовлечено 105 женщин: основную группу составили 33 женщины с плацентарной дисфункцией (ПД) без задержки внутриутробного развития (ЗВУР) у детей, которых они родили (первая группа), и 17 женщин с ПД и ЗВУР (вторая группа). Контрольную группу составили 55 женщин (третья группа), которые родили здоровых доношенных детей.

Результаты исследований и их обсуждение. Установлено, что риск развития ПД и ПД со ЗВУР по доминантной модели наследования (313AG + 313GG сравнению с 313AA) достоверно возростал. Перспективными прогностическими моделями межгенного взаимодействия для оценки развития ПД предусматривается анализ вариантов генов *GSTM1*, *GSTP1*, а ПД со ЗВУР – *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*. В результате анализа проб сыворотки пупочной крови и полученных данных установлено, что частота полиморфного варианта *GSTM1* “+” во всех новорожденных области составила 42,69 %, а *GSTM1* “–” – 57,30 %. Частота полиморфного варианта *GSTT1* “+” во всех новорожденных области составила 79,77 %, а *GSTT1* “–” – 20,22 %.

Выводы. Результаты исследования распределения различных аллельных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* показали их различия в разных группах новорожденных. Выявлено достоверную разницу частотами делеционного варианта гена *GSTM1* в здоровых новорожденных и новорожденных со ЗВУР. Совокупный анализ комбинированного воздействия нескольких факторов исследовал, что течение беременности у женщин с ПД, гестозом и генотипом *GSTM1 deletion* ассоциируется со значительным увеличением риска ЗВУР у плодов.

Ключевые слова: плацентарная дисфункция; полиморфизм генов GSTS; задержка внутриутробного развития.