

2. По мнению молодежи, одним из эффективных способов получения информации является изучение специальных предметов в вузе (15 %), что говорит о необходимости введения курсов репродуктивного и сексуального здоровья в программы обучения. Интересно отметить, что родители не являются значимой группой для студенческой молодежи в плане получения информации об аспектах сексуального и репродуктивного здоровья, что говорит о недостатках института семьи. Следовательно, необходима работа с семьями по повышению ее значимости в вопросе полового воспитания.

3. По результатам исследования выявлено, что для студентов характерно рискованное поведение: ранняя половая жизнь, низкий процент использования презервативов, а также достаточно высокая распространенность прерванного полового акта при первом сексуальном опыте, половые контакты более чем с одним половым партнером, либеральное отношение к добрачным сексуальным связям, наличие случайных сексуальных связей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Студенческая молодежь Беларуси. Репродуктивное здоровье и сексуальное поведение / Респ. центр здоровья Минздрава РБ. — Минск: Юнипак, 2001. — 32 с.

УДК 613.84:618.2

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРА КУРЕНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗ И MTHFR

**Будюхина О. А., Барановская Е. И., Даниленко Н. Г.,
Левданский О. Д., Синявская М. Г.**

**Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь
Государственное научное учреждение
«Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»
г. Минск, Республика Беларусь**

Введение

Плацентарная недостаточность (ПН) является мультифакториальным заболеванием и универсальной реакцией фетоплацентарного комплекса на различные неблагоприятные воздействия и осложнения беременности [1, 2]. Основными проявлениями плацентарной недостаточности во время беременности являются гипоксия и задержка роста плода (ЗРП) вплоть до его внутриутробной гибели. У новорожденных от матерей с ПН наблюдаются различные повреждения нервной системы, осложненное течение периода адаптации в раннем неонатальном периоде, что в последующем приводит к нарушению психомоторного и интеллектуального развития детей [3].

В группу высокого риска по развитию ПН и, соответственно, перинатальных осложнений входят курящие и бросившие курить во время беременности женщины [3, 4, 5]. Для плода курение матери является своего рода уникальной формой пассивного курения, он подвергается более выраженному воздействию по сравнению с матерью. Известно, что табачный дым содержит множество токсических веществ: окись углерода, никотин, цианиды, сульфиды и др., большинство из которых свободно проникает через плацентарный барьер и в силу особенностей фетального кровотока не подвергается предварительной детоксикации в печени. У плода снижена активность ферментативных систем и детоксикационная (обезвреживающая) функция печени. Являясь вазоконстриктором, никотин вызывает уменьшение плацентарного кровообращения. Фетальный гемоглобин обладает большим сродством к окиси углерода, чем гемоглобин взрослого типа, следовательно, нарушается перенос кислорода гемоглобином, происходит кумуляция окиси углерода в организме плода. Окись угле-

рода, воздействуя на ферменты, неблагоприятно влияет на процессы внутриклеточного окисления. Все вышеперечисленное способствует формированию плацентарной недостаточности, гипоксии плода, ЗПП. У курящих женщин беременность осложняется ПН в 92,5 % случаев, ЗПП развивается в 15,6 % [3, 4].

Однако известны клинические случаи, когда даже самые неблагоприятные осложнения беременности не приводят к формированию ПН, и наоборот, ПН развивается у беременных при отсутствии осложнений беременности, соматической патологии и вредных привычек.

Генетическая предрасположенность при мультифакториальных заболеваниях реализуется только при условии взаимодействия со специфическими провоцирующими факторами, к которым относится курение. Появление ферментов детоксикации ксенобиотиков (чужеродных веществ) со сниженной активностью приводит к замедлению или блокированию основного пути метаболизма бензопиренов (обязательных компонентов табачного дыма). Гены глутатион-S-трансфераз *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* кодируют ферменты II фазы детоксикации ксенобиотиков. При делеции (0/0) гена *GSTM1* фермент глутатион-S-трансфераза M1 не образуется. При делеции гена *GSTT1* фермент глутатион-S-трансфераза T1 не образуется. Генетический полиморфизм гена глутатион-S-трансферазы P1 представлен тремя аллелями: A, B и C. Аллель A — функционально активный, аллели B и C объединены в функционально ослабленный аллель D, так называемый «дефектный» ген, который кодирует синтез фермента со сниженной активностью. Можно предположить, что полиморфизм по данным генам приводит к нарушению естественного метаболизма эндогенных и экзогенных субстратов, длительному нахождению в организме промежуточных токсичных продуктов биотрансформации ксенобиотиков, что особенно значимо при курении во время беременности [2]. Мутация гена, отвечающего за синтез ключевого фермента метаболизма фолатов, 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), приводит к развитию гипергомоцистеинемии, васкулопатии, тромбозам. Для гена *MTHFR* 677 установлен полиморфизм C/C — нормальный вариант полиморфизма в гомозиготной форме, C/T — гетерозиготная форма полиморфизма и T/T — мутантный вариант полиморфизма. Неблагоприятное воздействие варианта T полиморфизма *MTHFR* особенно значимо при низком содержании фолатов в пище, курении, приеме алкоголя.

Цель работы

Изучить влияние фактора курения на формирование различных клинических форм плацентарной недостаточности в зависимости от полиморфизма генов системы детоксикации ксенобиотиков (*GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*) и гена фолатного обмена (*MTHFR*).

Материалы и методы

Были обследованы 142 беременные женщины и их новорожденные. Из них 33 пациентки контрольной группы, беременность которых не осложнилась плацентарной недостаточностью, и 109 пациенток основной группы, у которых во время беременности выявлена хроническая гипоксия плода — I подгруппа (n = 46), задержка роста плода — II подгруппа (n = 48) и антенатальная гибель плода — III подгруппа (n = 15). Исследована частота делеций в генах *GSTM1* и *GSTT1*, полиморфизм гена *GSTP1* и *MTHFR* 677 (C → T). Анализ результатов проведен с определением доли (p, %) и стандартной ошибки доли (s_p,%), критерия χ^2 с поправкой Йейтса, двухстороннего критерия Фишера (P), корреляции Спирмена (R_s), логистического регрессионного анализа (β_i). Уровень значимости — p < 0,05.

Результаты и обсуждение

Пациентки, беременность которых осложнилась формированием хронической плацентарной недостаточности, чаще являлись сельскими жителями (31,2 %, P = 0,0121), имели неустойчивое семейное положение (беременность протекала не в браке) (36,7 %, P = 0,0138), в анамнезе при хронической гипоксии плода до предстоящей беременности имели выскабливание слизистой оболочки матки (45,7 %, p = 0,045), а при ЗПП — рождение маловесных детей (14,6 %, P = 0,029) и хроническое воспаление придатков матки (31,3 %, P = 0,028).

Курящие женщины, узнав о беременности, либо бросали курить в I триместре беременности, либо продолжали курить до родов. Пациенток, бросивших курить в I триместре беременности мы относили к некурящим. Беременность на фоне хронической никотиновой

интоксикации протекала у 3 ($9,09 \pm 5,0$ %) женщин контрольной группы и 36 ($33,03 \pm 4,5$ %) пациенток основной группы ($P = 0,007$). Курили на протяжении всей беременности в подгруппе пациенток с хронической гипоксией плода 10 ($21,74 \pm 6,08$ %), в подгруппе пациенток с ЗРП — 24 ($50,0 \pm 7,22$ %), в подгруппе пациенток с антенатальной гибелью плода — 2 ($13,33 \pm 8,78$ %) женщины. Статистически значимо чаще курящими были пациентки II подгруппы — 24 ($50,0 \pm 7,22$ %) женщины ($P = 0,0001$). У 2 ($4,17 \pm 2,88$ %) женщин с ЗРП беременность протекала на фоне периодического приема алкоголя.

Анализ данных комбинаций аллельного полиморфизма *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* показал, что у пациенток при хронической ПН статистически чаще выявляются генотипы с делециями *GSTM1* и (или) *GSTT1* ($\chi^2 = 13,36$, $p = 0,0003$), особенно в подгруппе хронической гипоксии плода ($\chi^2 = 26,16$, $p < 0,0001$); аллели *GSTP1* A/C ($P = 0,0185$) у пациенток с хронической гипоксией плода и аллели *GSTP1* D ($p = 0,0248$) при СЗРП.

Мы не получили статистически значимых различий у курящих и некурящих женщин при анализе полиморфизма генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, видимо, из-за небольшого количества ($n = 3$) курящих женщин в контрольной группе. Однако все они имели функционально активный генотип по исследуемым генам системы детоксикации: *GSTM1* + *GSTT1* + *GSTP1* A/A. Выявлены обратная корреляция носительства функционально неполноценных аллелей *GSTP1* D у курящих родильниц с весом новорожденного ($R_s = -0,75$, $p = 0,0127$) и прямая со степенью гипотрофии у новорожденных при антенатально диагностированной задержке роста плода ($R_s = 0,47$, $p = 0,0215$). Метод логистического регрессионного анализа также позволил определить зависимость развития гипотрофии у новорожденного с факторами курения во время беременности и функционально ослабленным генотипом *GSTP1* D ($\beta_i = 82,7$, $\chi^2 = 8,7$, $p = 0,013$), а также степени гипотрофии ($\beta_i = 53,2$, $\chi^2 = 6,0$, $p = 0,05$) с данными факторами.

Функционально ослабленный генотип T/T по гену *MTHFR* установлен у 10 ($8,26 \pm 2,5$ %) женщин, что статистически значимо реже, чем генотип *MTHFR* C/C — у 62 ($51,24 \pm 4,54$ %) женщин ($\chi^2 = 72,25$, $p < 0,0001$) и генотип *MTHFR* T/C — у 49 ($40,5 \pm 4,46$ %) женщин ($\chi^2 = 48,95$, $p < 0,0001$). Аналогичные результаты с частотой мутаций (генотип T/T по гену *MTHFR*) установлены при внутригрупповом анализе как в контрольной ($P < 0,0001$), так и в основной группе ($\chi^2 = 54,32$, $p < 0,0001$), I ($P = 0,0002$) и III ($P_{III} = 0,0034$) подгруппах. У пациенток подгруппы хронической гипоксии плода мутантный аллель 677 T гена *MTHFR* выявлен статистически чаще — 26 ($63,41 \pm 7,52$ %) случаев ($\chi^2_1 = 4,88$, $p = 0,027$). Методом логистического регрессионного анализа доказана зависимость развития гипотрофии у новорожденного с активным курением матери во время беременности и гетерозиготными или мутантными генотипами (T/T или T/C) по гену *MTHFR* ($\beta_i = 69,45$, $\chi^2 = 10,14$, $p = 0,0063$). У пациенток с аллелем 667 T гена *MTHFR* статистически чаще беременность осложнялась гестозом — 21 ($35,59 \pm 6,23$ %) случаев ($\chi^2 = 4,08$, $p = 0,044$).

Выводы

1. Курение во время беременности способствует формированию хронической плацентарной недостаточности (33 % курящих — $P = 0,007$) и задержки роста плода (50 % курящих — $P = 0,0001$). Особенно неблагоприятно активное курение во время беременности в сочетании с функционально ослабленными генотипами по гену системы детоксикации *GSTP1* D ($p = 0,013$) и фолатного цикла *MTHFR* ($p = 0,0063$), что приводит к развитию задержки роста плода и гипотрофии новорожденного.

2. Делеции в генах системы детоксикации ксенобиотиков глутатион-S-трансфераз *GSTM1* и (или) *GSTT1* ассоциированы с развитием плацентарной недостаточности ($p = 0,0003$), хронической гипоксии плода ($p < 0,0001$). Полиморфизм гена *GSTP1* A/C также ассоциирован с гипоксией плода ($P = 0,0185$), а аллели *GSTP1* D — с задержкой роста плода ($p = 0,0248$).

3. Мутантный аллель 677 T гена *MTHFR* оказывает влияние на развитие хронической гипоксии плода ($p = 0,027$), гестоза ($p = 0,044$) и не оказывает влияния на потерю плода при беременности после 22 недель ($P = 0,086$).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Малевиц, Ю. К.* Фетоплацентарная недостаточность / Ю. К. Малевиц, В. А. Шостак. — Минск: Беларусь, 2007. — 157 с.
2. Плацентарная недостаточность и полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1, T1, P1 / О. Н. Беспалова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. — Том LV, Вып. 2. — С. 25–31.
3. *Борисенко, Л. В.* Перинатальные аспекты табакокурения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Л. В. Борисенко; Российский университет дружбы народов. — Москва, 2003. — 50 с.
4. *Гулько, Ю. В.* Влияние табакокурения на потомство родителей / Ю. В. Гулько, Н. И. Ахмина, И. В. Игнатенко // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. — 2007. — Т. 6, № 4. — С. 84–89.
5. Risk Factors for Recurrent Small-for-Gestational-Age Birth / Felix A. Okah, [et al.] // Am. J Perinatol. — 2010. — Vol. 27, № 1. — P. 1–7.

УДК 612.3:611.3:612.017

ВЛИЯНИЕ ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК НА ЗДОРОВЬЕ

**Бонаккорси Г., Пеллегрини Э., Пуджелли Ф.,
Балли М., Мартино Дж., Комодо Н.**

**Департамент Здравоохранения
Учреждение образования
«Флорентийский государственный университет»
г. Флоренции, Италия**

За последние два года Европейский союз обновил нормативные требования к пищевым добавкам. В январе 2010 года вступило в силу Положение 1333/08, которое предполагает усиленный государственный контроль продуктов питания и пищевых добавок, входящих в их состав. Новые нормы указывают на необходимость исследования существующих пищевых добавок и их влияния на здоровье человека, основанное на современных научных методах и гарантирующее безопасность потребителей.

Здравоохранение обязано определить безопасность потребителя как абсолютный приоритет в использовании технологий производства и в определении состава продуктов питания. При использовании и определении количества пищевых добавок в продукте питания должно учитываться потребление той или иной пищевой добавки из других источников, а также особенности некоторых групп потребителей (например, тех, у кого наблюдаются аллергические реакции на определенные добавки).

В Положении (ЕС) 1331/2008, опубликованном 31 декабря 2008 г., говорится о том, что необходимо проверять безвредность пищевых продуктов и гарантировать прозрачность процесса производства продуктов перед предоставлением продукции на Европейский рынок, чтобы защитить человеческое здоровье и сохранить доверие потребителей. Тем не менее часто оценка тех или иных пищевых добавок проводилась частично либо с помощью экспериментов над животными, либо исследовались отдельные аспекты влияния на здоровье различных веществ, таким образом, не принимались во внимание последствия кумулятивного или синергического характера.

В общем, говоря о пищевых добавках, можно выделить ряд клинических проблем:

- первые проявления аллергий и (или) непереносимость некоторых продуктов (например, красители тартразин и эритрозин, консерванты бензоат, усилители вкуса глутаминат натрия однозамещенный); производство продуктов с возможными канцерогенными свойствами (консерванты нитраты и нитриты, загустители каррагинан, подсластитель аспартам);
- патологические реакции организма на изменение циркуляторного, гармонального и нейровегетативного гомеостаза (например, синдром китайского ресторана от глутамината натрия однозамещенного, синдром гиперактивности и снижение внимания у детей из-за употребления различных красителей);
- канцерогенное действие некоторых пищевых добавок, которые были запрещены во многих странах (Sudan I–IV).

Нами было исследовано влияние некоторых пищевых добавок на здоровье человека, выбранных на основе уровня их токсичности. Данные пищевые добавки, часто используемые при производстве продуктов питания, были выделены как опасные по европейским нормам в 2008–2009 гг.

Фосфаты изучались в основном через опыты над животными, в меньшей степени были изучены последствия употребления данной пищевой добавки для человека. Начиная с 30-х и до 70-х годов