

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
«МАТЬ И ДИТЯ»

УДК 618.36-008.64-056.7-071-072.7

БУДЮХИНА
Ольга Анатольевна

**ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ:
КЛИНИКО-МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
ОСОБЕННОСТИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ СИСТЕМЫ
И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Минск 2011

Работа выполнена в УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Барановская Елена Игоревна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Харкевич Ольга Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Шишко Георгий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неонатологии и медицинской генетики ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Оппонирующая организация: УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 6 июня 2011 г. в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.03.01 при ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» по адресу: 220053, г. Минск, ул. Орловская 66. Email: pribushenya@yandex.ru. Тел./факс (017) 2338513.

С диссертацией можно ознакомиться в совете по защите диссертаций при ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя».

Автореферат разослан «___» мая 2011 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций
кандидат медицинских наук



О.В. Прибушеня

ВВЕДЕНИЕ

Здоровье матери и ребенка является приоритетным направлением развития здравоохранения в Республике Беларусь [Жарко В.И., 2007]. Для демографической ситуации в нашей стране характерен отрицательный естественный прирост населения с тенденцией увеличения рождаемости в течение последних лет [Барсуков А.Н., 2010; Вильчук К.У., Харкевич О.Н., Горбач Л.А., 2008]. Плацентарная недостаточность (ПН) является актуальной проблемой современного акушерства и неонатологии, так как осложняет 22-45% всех беременностей, является ведущей причиной перинатальной заболеваемости и смертности [Колгушкина Т.Н., 2004; Савельева Г.М., 1991; Сидорова И.С., 2000; Стрижаков А.Н., 2003; McCowan L.M., 2005]. Несмотря на доступность высокотехнологичных методов диагностики и появление новых способов ее лечения, количество тяжелых форм не снижается, по-прежнему существуют связанные с ПН случаи досрочного оперативного родоразрешения в интересах плода [Коколина В.Ф., 2006; Новикова С.В., 2008; Пересада О.А., 2009; Стрижаков А.Н., 2003]. Проблема ПН имеет острое медицинское и социальное значение, так как формирует патологические изменения в организме ребенка, которые служат причиной нарушений умственного и физического развития, повышенной заболеваемости, снижения качества жизни, что требует моральных и материальных затрат семьи и общества [Малевич Ю.К., Шостак В.А., 2007; Радзинский В.Е., 2009; Шабалов Н.П., 2004; Шишко Г.А., 2008; Mandruzzato G., 2008].

ПН – мультифакториальная патология и универсальная реакция фетоплацентарного комплекса на различные неблагоприятные воздействия [Айламазян Э.К., 2002; Беспалова О.Н., 2006]. При изучении мультифакториальных заболеваний особое внимание уделяется исследованию полиморфизма «генов предрасположенности» – функционально «ослабленных» вариантов различных генов, которые совместимы с рождением и жизнью в постнатальном периоде, но при определенных неблагоприятных условиях могут провоцировать развитие заболевания» [Баранов В.С., 2003; Беспалова О.Н., 2006]. Генетические маркеры ПН изучены мало [Иващенко Т.Э. и др., 2007]. Тестирование «генов предрасположенности» позволит выявить наследственную предрасположенность к развитию ПН. Профилактика ПН на ранних этапах беременности позволит предотвратить такие ее клинические проявления, как хроническая гипоксия плода, задержка роста и развития плода и, соответственно, снизить этиологически

связанную с данными осложнениями беременности заболеваемость новорожденных, мертворождаемость и раннюю неонатальную смертность, уменьшить экономические и социальные затраты на лечение детей с неврологической патологией, обусловленной перинатальными факторами, и будет способствовать улучшению демографической ситуации в Республике Беларусь [Пересада О.А., 2007; Можейко Л.Ф., 2009].

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Исследования выполнены в 2005-2009 годах в соответствии с утвержденным планом научно-исследовательской работы УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Диссертация выполнена в рамках отраслевой научно-технической программы «Разработать и внедрить комплексную интегрированную систему медицинских технологий, обеспечивающих здоровье матери и ребенка» по заданию «Разработать и внедрить концептуальные и прикладные основы программы многофакторной профилактики, комплексной диагностики и лечения перинатальных и детских инфекций», № госрегистрации 2008347 от 12.03.2008 г., сроки выполнения 01.01.2007 – 31.12.2009 гг.

Тема и результаты исследования согласуются с утвержденной Указом Президента Республики Беларусь (№ 135 от 25 марта 2007 г.) Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2007-2010 гг.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: выявить морфологические и функциональные особенности фетоплацентарной системы при различных клинических формах хронической плацентарной недостаточности и их взаимосвязь с полиморфизмом генов контроля детоксикации и фолатного цикла; разработать метод диагностики наследственной предрасположенности к плацентарной недостаточности и алгоритм ее дифференцированной профилактики.

Задачи исследования:

1. Изучить медико-биологические и социальные факторы, особенности течения и исход беременности и родов при различных клинических формах хронической плацентарной недостаточности.

2. Исследовать особенности аллельного полиморфизма генов контроля детоксикации (*GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1*) и фолатного обмена (*MTHFR*) у рожениц с хронической плацентарной недостаточно-

стью и зависимость активности фермента глутатионзависимой антиоксидантной системы (глутатион-S-трансферазы) в плацентах родильниц от генотипов *GST*.

3. Оценить клинико-диагностическое значение сывороточного уровня альфа-фетопротеина накануне родов, изменения антиоксидантно-прооксидантного статуса и патоморфологические особенности последа при различных клинических формах хронической плацентарной недостаточности.

4. Разработать метод диагностики наследственной предрасположенности к формированию плацентарной недостаточности и алгоритм диспансерного наблюдения таких пациенток.

Объект исследования: беременные женщины с хронической плацентарной недостаточностью, в том числе с гипоксией плода, синдромом задержки роста плода (СЗРП) и антенатальной гибелью плода, здоровые беременные женщины, внутриутробно развивающийся плод и новорожденные.

Предмет исследования: особенности прегравидарного анамнеза, клиническое течение и исходы беременности и родов, состояние внутриутробно развивающегося плода, наличие маркеров инфекций, специфичных для перинатального периода, полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* и фолатного цикла *MTHFR*, активность фермента глутатион-S-трансферазы (GST) в плацентах родильниц, изменение антиоксидантной активности и проокислительной активности, сывороточный уровень альфа-фетопротеина (АФП), патогистологические изменения последов.

Положения, выносимые на защиту

1. В мультифакториальный патологический процесс с развитием хронической плацентарной недостаточности вовлечены гены контроля детоксикации *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1*, при этом делеционный полиморфизм гена *GSTM1* ассоциирован как с дыхательной (63,0%, $p < 0,0001$), так и с трофической (33,3%, $P = 0,037$) формами плацентарной недостаточности, делеционный полиморфизм *GSTT1* (23,9%, $P = 0,011$) и генотип *GSTP1 A/C* (28,3%, $P = 0,019$) сопряжены с гипоксией плода. Высокая частота генотипов *GSTP1 D* установлена среди пациенток с СЗРП (62,5%, $p = 0,025$), а среди пациенток с гипоксией плода – генотипов *MTHFR C/T* и *MTHFR T/T* (63,4%, $p = 0,027$). Генотип *GSTM1 +/GSTT1 +/GSTP1 A/A* – «протективный» в отношении развития ПН (OR 0,09, 95% CI 0,04-0,19).

2. Активность глутатион-S-трансферазы плаценты зависит от генотипа *GSTP1* ($p = 0,004$), снижение ее активности при носительстве

низко функциональных генотипов *GSTP1 D* ($p=0,012$) ассоциировано с рождением доношенного новорожденного в асфиксии ($P=0,027$) и оказывает взаимоотноагощающее действие при активном табакокурении беременной, так как приводит к задержке роста плода ($p=0,013$).

3. У беременных с плацентарной недостаточностью происходит отклонение сывороточного уровня альфа-фетопротейна от гестационных норм ($p=0,0002$) с повышением при хронической гипоксии плода ($P=0,006$) и снижением при задержке роста плода ($P=0,02$), что зависит от компенсаторно-приспособительных реакций плаценты ($p=0,0003$). Повышение концентрации альфа-фетопротейна более 299 Ме/мл связано с высоким риском антенатальной гибели плода ($p=0,039$).

4. Определение полиморфизма генов контроля детоксикации *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* позволяет проводить диагностику предрасположенности к формированию ПН и ее дифференцированную профилактику, что способствует снижению частоты ПН на 53% ($p<0,0001$).

Личный вклад соискателя

Под руководством научного руководителя выбрана тема диссертационной работы, определена цель, задачи и тип исследования, численность выборки, базы и методы проведения исследования. Самостоятельно проведен патентно-информационный поиск, разработан протокол обследования, осуществлено клиническое обследование и курация пациенток, забор материала для исследования. Освоены методики иммуноферментного анализа (ИФА), полимеразной цепной реакции (ПЦР). Составление базы данных, статистическая обработка и анализ результатов исследования, написание диссертации выполнены соискателем лично. Вклад соавторов в совместных публикациях определяется методологической помощью научного руководителя, выполнением части лабораторных исследований, совместным клиническим наблюдением за пациентками и новорожденными. Материалы для публикаций подготовлены самостоятельно. Положения, выносимые на защиту, и основные результаты диссертационной работы сформулированы совместно с научным руководителем.

Апробация результатов диссертации

Основные результаты исследования доложены на Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» 15-й (Гомель, 20.05.2005 г.); 17-й (Гомель, 22.02.2008 г.); 18-й (Гомель, 27.02.2009 г.); 19-й (Гомель, 24.02.2010 г.) научных сессиях Гомельского государственного медицинского университета; Республиканской научно-практической конференции «Роль современных медицинских технологий в решении проблем демографической безо-

пасности» (Минск, 26.03.2009 г.); Международной конференции по медицинской генетике «Плод как часть семьи» (Харьков-Одесса, 2009 г.) в виде постерного доклада; Гомельском областном научно-практическом образовательном семинаре «Неотложная помощь в акушерстве и перинатологии» (Гомель, 24.09.2009 г.); Республиканском обучающем семинаре «Ведение беременности и родов у женщин с экстрагенитальной патологией» (Минск, 20.11.2009 г.); Республиканской научно-практической конференции с международным участием памяти профессора О.А. Голубева «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии» (Гомель, 04.05.2010 г.); Международном научном симпозиуме «Современные технологии инвазивной диагностики и лечения патологии плода» (Минск, 25.11.2010 г.).

Опубликованность результатов диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 25 печатных работ, в том числе 6 статей (3,6 авторских листа) и 2 тезиса по материалам конференций (0,4 авторских листа) – в журналах, включенных в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований, утвержденный ВАК Республики Беларусь; 1 инструкция по применению (0,8 авторских листа). Опубликовано 10 статей в рецензируемых сборниках материалов международных и республиканских научно-практических конференции, 1 статья в сборнике научных трудов, 5 – тезисы докладов научных конференций с общим объемом 2,9 авторских листа. Общий объем публикаций по теме работы – 7,7 авторских листа. Без соавторов опубликовано 4 работы (1,8 авторских листа).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из титульного листа, оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений.

Работа изложена на 125 страницах машинописного текста, содержит 29 таблиц и 15 рисунков, таблицы и рисунки занимают 25 страниц. Библиографический список занимает 22 страницы и включает 124 отечественных, 83 зарубежных источника литературы и 25 собственных публикаций. В приложениях представлена инструкция по применению и акты о внедрении результатов исследования, общим объемом 18 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Проведено наблюдение и обследование 142 пациенток. Контрольную группу составили 33 пациентки, беременность которых не осложнилась ПН. В основную группу вошли 109 пациенток с хронической плацентарной недостаточностью, в зависимости от клинической формы которой, основная группа была разделена на три подгруппы. *I подгруппу* составили пациентки с ПН, проявляющейся гипоксией плода без СЗРП (n=46). Во *II подгруппу* вошли пациентки с СЗРП (n=48). *III подгруппу* составили пациентки с антенатальной гибелью плода (n=15).

Диагноз ПН был установлен на основании динамического наблюдения за развитием беременности, комплексного инструментального исследования состояния фетоплацентарного комплекса (ФПК) (кардиотокография, УЗИ, доплерометрия маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока) и подтвержден при морфологическом исследовании последов.

Методом ПЦР проведен анализ делеций генов контроля детоксикации глутатион-S-трансфераз M1 и T1 (*GSTM1 0/0, GSTT1 0/0*), полиморфизм гена глутатион-S-трансферазы P1 (*GSTP1 A, B, C*), полиморфизм гена основного фермента фолатного обмена метилентетрагидрофолат-редуктазы (*MTHFR C677T*). Методом ИФА в сыворотке крови беременных определен уровень АФП, наличие IgA и IgG к антигенам *Chlamydia trachomatis*, IgM к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типов и IgM к цитомегаловирусу (ЦМВ). Биохимическими методами определены общая антиокислительная активность (ОАОА), проокислительная активность, активность супероксиддисмутазы (СОД) и уровень малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, ОАОА околоплодных вод, активность GST плаценты. Статистический анализ выполнен при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA (версия 6,0).

Результаты собственных исследований

Клиническая характеристика пациенток и их новорожденных. Средний возраст женщин контрольной группы составил $24,9 \pm 5,0$ года, основной группы – $25,7 \pm 5,17$ лет, что по подгруппам составило соответственно $25,3 \pm 5,4$ лет в I подгруппе, $26,0 \pm 5,1$ лет во II подгруппе и $25,9 \pm 5,08$ лет в III подгруппе. По возрасту группы были сопоставимы ($F=1,08, p=0,83$). По социальному положению и характеру трудовой деятельности, паритету родов группы были также сопоставимы. Не со-

стояли в браке во время беременности и к моменту родов 3 (9,1%) женщины контрольной группы и 40 (36,7%) женщин основной группы ($P=0,014$). Данное неустойчивое семейное положение значимо чаще установлено у пациенток II ($n=22$, 45,8%, $P=0,0005$) и III ($n=6$, 40,0%, $P=0,018$) подгрупп.

Пациентки основной группы значимо чаще болели хроническими заболеваниями органов дыхания (18,4%) в сравнении с контрольной группой (3,0%, $P=0,028$), в частности хронический бронхит установлен у 15,6% женщин с хронической ПН ($P=0,013$). По другим экстрагенитальным заболеваниям различий не установлено.

Из гинекологических заболеваний наиболее часто установлены заболевания шейки матки: 12 (36,4%) женщин в контрольной и 40 (36,7%) женщин в основной группе и хронический сальпингоофорит: 3 (9,1%) пациентки контрольной группы и 23 (21,1%) пациентки основной группы. Беременность наступила на фоне хронического воспаления придатков у 15 (31,3%) пациенток подгруппы СЗРП ($P=0,028$). В анамнезе пациентки с хронической гипоксией плода до настоящей беременности имели выскабливание слизистой оболочки матки (45,7%, $p=0,045$), а при СЗРП – рождение маловесных детей (14,6%, $P=0,029$).

Беременность была планируемой у 23 (70,0%) женщин контрольной группы и 42 (38,5%) женщин основной группы ($p=0,003$). Только 14,7% женщин с ПН прошли прегравидарную подготовку ($p=0,005$). Курили во время беременности 3 (9,1%) женщины контрольной группы и 36 (33,0%) женщин основной группы ($P=0,007$), с наибольшей частотой активно курящих женщин во II подгруппе (50,0%, $P=0,0001$).

Из осложнений беременности у пациенток с ПН чаще наблюдается угроза прерывания до 22 недель – 64,7% женщин с угрозой прерывания беременности ($p=0,006$); низкое расположение плаценты при завершённой ее миграции к III триместру беременности (18,4%, $P=0,028$); рецидивирующий неспецифический вагинит (18,4%, $P=0,004$), особенно у пациенток III подгруппы (33,3%, $P=0,002$). При хронической ПН пациентки чаще были родоразрешены путем операции кесарево сечение: при хронической гипоксии плода в 12 (26,1%, $P=0,034$) случаях, при СЗРП – в 21 (43,8%, $P=0,0002$) случае, с преобладанием при СЗРП планового кесарева сечение (9,5:1) ($P_{II}<0,0001$).

Косвенные УЗ-признаки ПН установлены у 97,1% ($p<0,0001$) женщин основной группы: преждевременное старение плаценты (19,0%, $P=0,004$), неоднородная структура плаценты (47,6%, $P<0,0001$),

включения в ткани плаценты (27,6%, $P=0,002$); маловодие (54,2%, $P<0,0001$) и гипоплазия плаценты при СЗРП (16,7%, $P=0,019$). Из нарушений кровотока преобладали нарушения кровотока ИБ степени – 67,1% пациенток основной группы ($p=0,0001$). В структуре трофической ПН в 81,3% случаев установлена асимметричная форма задержки роста плода ($p<0,0001$). Изменение состояния реактивности сердечно-сосудистой системы плода по КТГ определено у 31,9% женщин основной группы ($p<0,0001$). В целом, компенсаторные возможности ФПК были сохранены у 71 (73,7%) пациентки из I и II подгрупп ($p<0,0001$).

Серологические маркеры хламидийной (IgA, IgG к *Chlamydia trachomatis*) и герпесвирусных инфекций (IgM к ЦМВ, IgM к ВПГ 1 и 2 типов) выявлены у 4 (12,1%) женщин контрольной группы и 39 (35,8%) женщин основной группы ($P=0,009$), наибольшая доля таких пациенток была во II подгруппе – 18 (37,5%) женщин ($P=0,013$). Преобладающее значение имели серологические маркеры хламидийной инфекции, выявленные у 3 (9,1%) женщин контрольной группы и 29 (26,6%) в основной ($P=0,035$).

Новорожденные от матерей с хронической ПН имели при рождении более низкую массу 2730 (2462,5; 3147,5)г и длину тела 50,0 (48,3; 51,0)см в сравнении с новорожденными контрольной группы 3490 (3280; 3780)г ($Z_T=6,44$, $p<0,000001$) и 54,0 (53,0; 56,0)см ($Z_T=6,69$, $p<0,0001$) и большую максимальную убыль массы тела ($H=31,26$, $p<0,0001$); у 66% ($p=0,005$) из них наблюдали осложненное течение раннего неонатального периода. При СЗРП у 52,1% новорожденных диагностировали нарушения церебрального статуса ($P<0,0001$), у 37,5% – неонатальную желтуху ($P=0,013$).

Полиморфизм генов контроля детоксикации и фолатного обмена. Генотип *GSTM1 +/GSTT1 +* – маркер нормально функционирующих глутатион-S-трансфераз M и T выявлен у большинства обследованных – 79 (55,6%) пациенток ($p\leq 0,001$). Генотип с делециями по обоим генам *GSTM1 0/0 /GSTT1 0/0* выявлен у 7 (4,9%) женщин ($p<0,0001$), все они имели плацентарную недостаточность. Частота генотипов *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* у пациенток контрольной группы и при различных клинических формах ПН отражена в таблице.

Генотип *GSTM1 0/0* установлен статистически значимо чаще по сравнению с контрольной группой у пациенток основной группы – 49 (45,0%) женщин ($P=0,0005$), а также в подгруппах хронической гипоксии плода – 29 (63,0%) пациенток ($P<0,0001$) и задержки роста плода – 16 (33,3%) пациенток ($P=0,037$).

Таблица – Частота генотипов *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1*, n (p±s_p,%)

Генотипы	Контрольная группа (n=33)	Основная группа			
		I подгруппа (n=46)	II подгруппа (n=48)	III подгруппа (n=15)	Всего (n=109)
<i>GSTM1</i>					
<i>GSTM1</i> +	29 [#] (87,87±5,68)	17 (36,96±7,12)	32 [#] (66,67±6,8)	11 [#] (73,33±11,42)	60 (55,05±4,76)
<i>GSTM1</i> 0/0	4 (12,12±5,68)	29 ^{* #} (63,04±7,12)	16 [*] (33,33±6,8)	4 (26,67±11,42)	49 [*] (44,95±4,76)
<i>GSTT1</i>					
<i>GSTT1</i> +	32 [#] (96,97±2,98)	35 [#] (76,09±6,29)	46 [#] (95,83±2,88)	12 [#] (80,0±10,33)	93 [#] (85,32±3,39)
<i>GSTT1</i> 0/0	1 (3,03±2,98)	11 [*] (23,91±6,29)	2 (4,17±2,88)	3 (20,0±10,33)	16 (14,68±3,39)
<i>GSTP1</i>					
<i>GSTP1</i> A/A	19 (57,58±8,6)	20 (43,48±7,31)	18 (37,5±6,99)	5 (33,3±12,17)	43 (39,45±4,68)
<i>GSTP1</i> A/B	10 (30,3±8,0)	12 (26,09±6,47)	17 (35,42±6,9)	8 (53,53±12,88)	37 (33,95±4,54)
<i>GSTP1</i> A/C	2 (6,06±4,15)	13 [*] (28,26±6,64)	8 (16,67±5,38)	2 (13,33±8,78)	23 (21,1±3,91)
<i>GSTP1</i> B/B	-	1 (2,17±2,15)	1 (2,08±2,06)	-	2 (1,83±1,29)
<i>GSTP1</i> B/C	2 (6,06±4,15)	-	3 (6,25±3,49)	-	3 (2,75±1,57)
<i>GSTP1</i> C/C	-	-	1 (2,08±2,06)	-	1 (0,92±0,91)
<i>GSTP1</i> D	14 (42,42±8,6)	26 (56,52±7,31)	30 [^] (62,5±6,99)	10 (66,67±12,17)	66 [^] (60,55±4,68)

Примечания:

- 1 * – статистически значимые различия с группой контроля;
- 2 # – статистически значимые различия с частотой делеций соответствующего гена внутри группы/подгруппы;
- 3 ^ – статистически значимые различия с частотой *GSTP1* D внутри группы/подгруппы.

Генотип *GSTT1* 0/0 установлен статистически значимо чаще у пациенток с хронической гипоксией плода – 11 (23,9%) женщин (P=0,011), также как аллели *GSTP1* A/C – 13 (28,3%) пациенток (P=0,019). Плацента является основным органом, где происходит экспрессия гена *GSTP1*. Статистически чаще среди пациенток основной группы – 66 (60,6%) женщин (p_{осн.гр}=0,003) и подгруппы задержки роста плода – 30 (62,5%) женщин (p_{II}=0,025) выявлены низко функциональные генотипы *GSTP1* D.

При анализе сочетаний генотипов *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* в контрольной группе статистически чаще выявлен генотип *GSTM1+ /GSTT1+ /GSTP1 A/A* – 54,6% ($p < 0,0001$) (рисунок). Риск развития ПН при генотипе *GSTM1+ /GSTT1+ /GSTP1 A/A* («протективный генотип») ниже в 11 раз (OR 0,09, 95% CI 0,04-0,19).

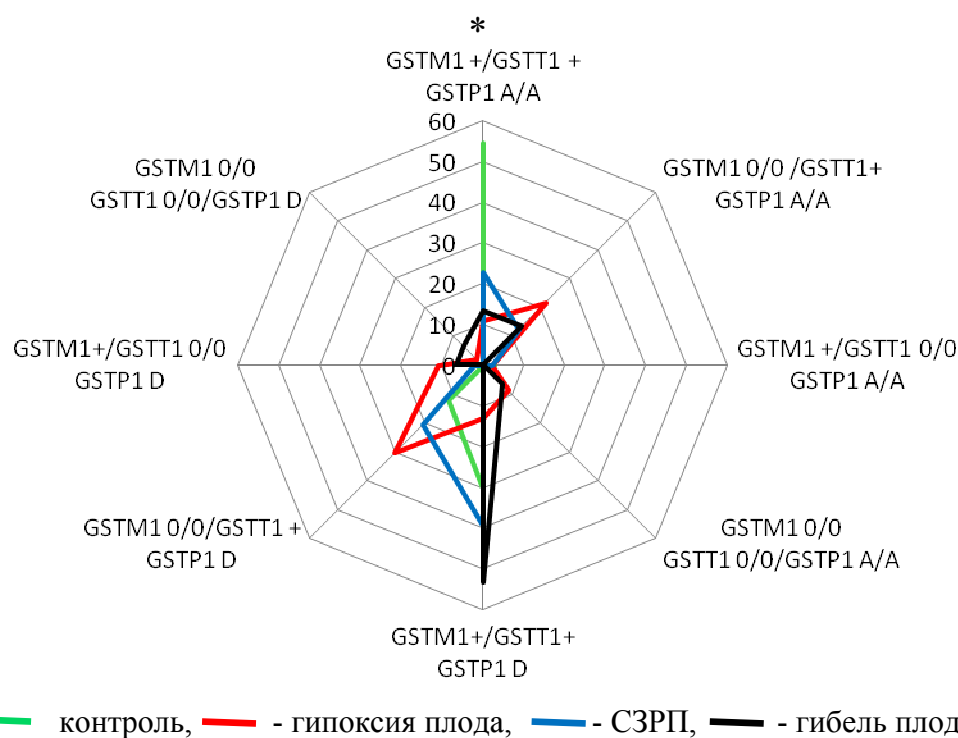


Рисунок – Распределение генотипов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* у пациенток контрольной группы и при различных клинических формах ПН (%)

Мы оценили значимость фактора курения в развитии ПН в зависимости от генотипа матери. Все курящие женщины контрольной группы имели функционально активный генотип по исследуемым генам контроля детоксикации: *GSTM1+ /GSTT1+ /GSTP1 A/A*. Активное курение при беременности приводит к уменьшению веса новорожденного на 490 грамм ($p=0,0003$), а в сочетании с *GSTP1 D* – еще на 420 грамм ($p=0,003$). Выявлена обратная взаимосвязь носительства низко функциональных генотипов *GSTP1 D* у курящих с весом новорожденного ($\tau=-0,75$, $p=0,013$) и прямая взаимосвязь со степенью гипотрофии ($\tau=0,47$, $p=0,022$) при СЗРП. Генотипы *GSTP1 D* значимо чаще выявлены при рождении зрелого новорожденного в асфиксии – 73,3% ($P=0,027$).

Генотип *MTHFR T/T* установлен у 10 (8,3%) женщин, что статистически значимо реже, чем генотип *MTHFR C/C* – 62 (51,2%) женщины ($\chi^2=72,3$, $p < 0,0001$) и генотип *MTHFR C/T* – 49 (40,5%) женщин

($\chi^2=49,0$, $p<0,0001$). Частота носительства мутантного аллеля *MTHFR T* – 28,5%. Статистически значимых различий частоты носительства *MTHFR T* между группами и подгруппами не получено. Среди пациенток с гипоксией плода генотипы *MTHFR C/T* и *MTHFR T/T* установлены в 63,4% случаев ($P_1=0,027$). Беременность осложнилась поздним гестозом у 21 (35,6%) пациентки с генотипами *MTHFR C/T* и *MTHFR T/T* в сравнении с 11 (17,7%) пациентками с генотипом *MTHFR C/C* ($\chi^2=4,08$, $p=0,044$).

Оценка функционального состояния ФПК по уровню альфа-фетопротейна в сыворотке крови беременных. Нормальные значения АФП установлены у значительного большинства женщин контрольной группы – 27 (84,4%) пациенток, а отклонение относительно гестационной нормы (0,7–1,5 МоМ) концентрации АФП сопряжено с развитием хронической плацентарной недостаточности (55,6%, $p=0,0002$). Направление отклонения АФП в сторону повышения или понижения зависит от клинической формы ПН. При гипоксии плода установлено повышение сывороточного уровня АФП (28,3%, $P=0,006$), при СЗРП, наоборот, происходит его снижение (37,5%, $P=0,021$). Установлена зависимость уровня АФП от наличия и степени выраженности компенсаторно-приспособительных реакций (КПР) плаценты ($\gamma=0,35$, $p=0,0003$). Значение сывороточной концентрации АФП равное 299,9 Ме/мл является нормативной величиной, превышение которого после 27 недель беременности является прогностическим для антенатальной гибели плода ($p=0,039$, $AUC=0,7$ (95%CI 0,613-0,771%).

Состояние антиокислительной-проокислительной системы. Установлено различие общей антиокислительной активности ($H=9,24$, $p=0,026$) и проокислительной активности ($H=8,8$, $p=0,03$) сыворотки крови у пациенток исследуемых групп с разнонаправленными изменениями ОАОА: повышением ОАОА сыворотки крови при доношенной беременности у пациенток с СЗРП ($Q=3,36$, $p<0,01$) и снижением ОАОА околоплодных вод при ПН ($Z_T=2,55$, $p=0,01$). Определено снижение СОД накануне родоразрешения у пациенток с хронической ПН ($Z_T=2,4$, $p=0,016$), что свидетельствует об угнетении ферментативного звена антиокислительной защиты при ПН. По уровню МДА статистически значимых различий у пациенток основной и контрольной групп не получено.

Активность глутатион-S-трансферазы плаценты. Активность GST плаценты зависит от генотипа *GSTP1* матери ($p_T=0,012$; $F=4,58$, $p=0,012$) и является наиболее низкой у пациенток с генотипом *GSTP1 D/D* ($p=0,022$). Наиболее неблагоприятно сочетание генотипа *GSTP1 D* ма-

тери с активным ее курением во время беременности, что приводит к развитию гипотрофии новорожденного вследствие сниженной глутатионзависимой детоксикации в плаценте ($\beta_1=82,7$, $\chi^2=8,7$, $p=0,013$).

Патоморфологические изменения последов. В последах пациенток с ПН верифицированы инволютивно-дистрофические (71,0%, $p<0,0001$), дисциркуляторные (58,9%, $P<0,0001$) изменения, гипоплазия плаценты (43,9%, $P<0,0001$), нарушения созревания ворсин хориона (31,8%, $P<0,0001$), а также воспалительные изменения последа со смешанным механизмом инфицирования (26,2%, $P=0,014$) при отсутствии (41,2%, $P<0,0001$) или слабо выраженных (28,9%, $P=0,008$) КПП в плаценте. В последах пациенток с антенатальной гибелью плода превалируют воспалительные изменения последа (93,3%, $P=0,002$) со смешанным механизмом инфицирования ФПК (53,3%, $P=0,0005$), развитием «плодной» стадии инфицирования последа (33,3%, $P=0,024$), а также диффузным (46,7%, $P=0,0001$) и гнойным расплавлением его тканей (46,7%, $P=0,006$). Морфологические признаки ПН установлены у 100% пациенток с генотипом *GSTT1 0/0* ($p=0,038$) и 89,6% пациенток с генотипом *GSTM1 0/0* ($p=0,042$). У 75% пациенток с генотипом *GSTP1 D/D* установлена гипоплазия плаценты ($P=0,022$). В последах 60% женщин с генотипами *MTHFR C/T* и *MTHFR T/T* верифицированы инволютивно-дистрофические изменения ($p=0,002$).

Проанализировано течение беременности у 19 женщин, получавших профилактику ПН согласно разработанному нами алгоритму [25]. На основании тестирования предрасположенности к дыхательной или трофической форме ПН была проведена ее ранняя дифференцированная медикаментозная профилактика в сроках 14-16, 21-22, 27-28 и 32-34 недели беременности курсами по 2-3 недели. У пациенток с генотипом *GSTT1 0/0* и/или аллелями *GSTP1 A/C*, учитывая риск развития гипоксии плода, профилактику ПН проводили препаратами, улучшающими маточно-плацентарную гемодинамику и газообмен, реологические и коагуляционные свойства крови. У пациенток с генотипами *GSTP1 D*, учитывая риск формирования СЗРП, профилактику ПН проводили препаратами, стимулирующими обменные процессы и улучшающими метаболизм. У пациенток с *GSTM1 0/0* проводили профилактику трофической и дыхательной форм хронической ПН. Ранняя дифференцированная медикаментозная профилактика ПН в сочетании с комплексной диагностикой и ведением пациенток в группе риска позволяет снизить частоту формирования ПН на 53% ($p<0,0001$) и сопровождается экономией денежных средств в расчете на 1 предотвращенный случай заболевания новорожденного (6 900 тысяч белорусских рублей).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Хроническая ПН предопределяется совокупностью медико-биологических и социальных факторов, с влиянием которых связан патогенетический вариант данного осложнения беременности и клиническое течение перинатального периода: отсутствие прегравидарной подготовки (85,3%, $p=0,005$) ввиду не планированной беременности (61,5%, $p=0,003$) и неустойчивого семейного положения (36,7%, $P=0,014$); никотиновая зависимость (33,0%, $P=0,007$); хронический бронхит (15,6%, $P=0,013$); выскабливание слизистой оболочки полости матки до наступления беременности (45,7%, $p=0,045$) и рождение маловесных детей (14,6%, $P=0,029$); патологическая локализация плаценты во II триместре беременности (18,4%, $P=0,028$), что в совокупности приводит к увеличению количества оперативных родов при задержке роста плода до 43,8% с преобладанием планового кесарева сечения (9,5:1) ($P=0,0002$), но не предотвращает патологию новорожденного (66,0%, $p=0,005$): нарушения церебрального статуса (35,1%, $P=0,0008$), низкие массоростовые показатели ($p<0,0001$) и II-III степени убыли массы тела (30,9%, $p=0,0001$), неонатальную желтуху при задержке роста плода (37,5%, $P=0,01$) [1, 5, 7, 12, 13].

2. Высокая частота хронического сальпингоофорита (31,3%, $P=0,028$), течение беременности с рецидивирующим неспецифическим вагинитом (18,4%, $P=0,004$) и наличием маркеров инфекций, специфичных для перинатального периода (хламидийная, герпетическая, цитомегаловирусная инфекции) – (35,8%, $P=0,009$) с преобладанием маркеров хламидийной инфекции (26,6%, $P=0,035$), воспаление последа со смешанным механизмом инфицирования (26,2%, $P=0,014$) свидетельствуют о роли инфекционного фактора в развитии хронической ПН [3, 10, 11, 13, 17].

3. Диагностика хронической ПН основана на использовании комплекса методов исследования при сформированных патоморфологических изменениях фетоплацентарного комплекса и включает неспецифические ультразвуковые признаки патологии плаценты и плодных оболочек (97,1%, $p<0,0001$): преждевременное старение плаценты (19,0%, $P=0,004$), неоднородная ее структура (47,6%, $P<0,0001$), маловодие (41,9%, $P<0,0001$); изменение показателей кровотока в системе мать-плацента-плод (80,9%, $p<0,0001$) с преобладанием нарушений IB степени (67,0%, $p=0,0001$), изменение реактивности сердечно-сосудистой системы плода по данным кардиотокографии (31,9%,

$p < 0,0001$); преобладание асимметричной формы задержки роста плода (81,3%, $p < 0,0001$) при сохраненных компенсаторных возможностях (73,7%, $p < 0,0001$) [4, 7, 11, 15].

4. Хроническая ПН и ее клинические формы ассоциированы с полиморфизмом в генах глутатион-S-трансфераз *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* и фолатного цикла *MTHFR*: хроническая гипоксия плода связана с делециями *GSTM1* (63,0%, $p < 0,0001$) и *GSTT1* (23,9%, $P = 0,011$), аллелями *GSTP1 A/C* (28,3%, $P = 0,019$); задержка роста плода связана с делециями *GSTM1* (33,3%, $P = 0,037$). Высокая частота генотипов *MTHFR C/T* и *MTHFR T/T* установлена среди пациенток с гипоксией плода (63,4%, $p = 0,027$) и генотипов *GSTP1 D* среди пациенток с СЗРП (62,5%, $p = 0,025$). «Протективный генотип» в отношении ПН – *GSTM1 + /GSTT1 + /GSTP1 A/A* (OR 0,09, 95% CI 0,04-0,19). Синергичное влияние генетических детерминант, обеспечивающих детоксикацию ксенобиотиков, и факторов хронической интоксикации на функцию плаценты подтверждается снижением активности GST в плаценте при носительстве функционально неполноценных генотипов *GSTP1 D* ($p = 0,004$), ассоциировано с рождением доношенного новорожденного в асфиксии (73,3%, $P = 0,027$) и в сочетании с активным курением во время беременности способствует развитию гипотрофии новорожденного ($p = 0,013$) [5, 6, 18, 19, 23].

5. Морфологическая и функциональная патогенетическая основа хронической ПН включает отсутствие (41,2%, $P < 0,0001$) или слабую выраженность (28,9%, $P = 0,008$) компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте, дисциркуляторные (58,9%, $P < 0,0001$), инволютивно-дистрофические изменения плаценты (71,0%, $p < 0,0001$), ее гипоплазию (43,9%, $P < 0,0001$) и патологическую незрелость (31,8%, $P < 0,0001$). Воспаление последа (93,3%, $P = 0,0016$) со смешанным механизмом инфицирования (53,3%, $P = 0,0005$), диффузным (46,7%, $P = 0,0001$) и гнойным расплавлением тканей (46,7%, $P = 0,006$), «плодной» стадией воспалительного процесса (33,3%, $P = 0,002$) имеет значительную роль при антенатальной гибели плода. Морфологические и функциональные особенности фетоплацентарного комплекса при хронической ПН связаны с полиморфизмом генов детоксикации ксенобиотиков *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* и гена фолатного цикла *MTHFR*, что подтверждено морфологическими признаками ПН при генотипе *GSTT1 0/0* (100%, $p = 0,038$) и *GSTM1 0/0* (89,6%, $p = 0,042$); для функционально ослабленного генотипа *GSTP1 D/D* характерна гипоплазия плаценты (75,0%, $P = 0,022$); инволютивно-дистрофические изменения последа ассоциированы с носительством генотипов *MTHFR C/T* и *MTHFR T/T* (60,0%, $p = 0,002$) [20, 21, 24].

6. Дисфункция фетоплацентарной системы связана с нарушенным балансом системы перекисное окисление – антиокислительная защита ($p \leq 0,03$), угнетением ферментативного звена антиокислительной системы ($p=0,016$), разнонаправленными изменениями общей антиокислительной активности околоплодных вод ($p=0,01$) и сыворотки крови ($p < 0,01$); проявляется отклонением сывороточного уровня альфа-фетопротеина ($p=0,0002$) с повышением при хронической гипоксии плода ($P=0,006$) и снижением при задержке роста плода ($P=0,02$). Изменение в крови концентрации альфа-фетопротеина зависит от компенсаторных реакций фетоплацентарного комплекса ($p=0,0003$) и целесообразно с диагностической и прогностической целью при риске антенатальной гибели плода ($p=0,04$) [2, 4, 8, 9, 14, 16, 22].

7. Разработанный метод диагностики наследственной предрасположенности к ПН позволяет дифференцированно провести ее профилактику до начала морфофункциональных изменений и способствует снижению частоты ПН на 53% ($p < 0,0001$), экономия денежных средств в расчете на 1 предотвращенный случай заболевания новорожденного составляет 6 900 тысяч белорусских рублей [5, 6, 25].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Учитывая высокую частоту плацентарной недостаточности, а также еще большее количество беременных, относящихся к группе риска по ее формированию, сложность терапевтического воздействия во время беременности, малую эффективность лечебных мероприятий при уже сформированных морфологических изменениях, а также перинатальные исходы плацентарной недостаточности, необходима система эффективной профилактики, доклинической диагностики и выявления патологии на ранних этапах ее развития.

Результаты диссертационного исследования показали ассоциацию формирования плацентарной недостаточности и различных ее клинических форм с определенными полиморфизмами в генах биотрансформации ксенобиотиков, взаимосвязь сывороточной концентрации альфа-фетопротеина с клинической формой хронической плацентарной недостаточности и выраженностью компенсаторных процессов. Установлена прогностическая и диагностическая значимость сывороточной концентрации АФП в отношении антенатальной гибели плода.

На основании данных диссертационного исследования нами разработана и внедрена инструкция по применению «Диагностика наследственной предрасположенности к развитию фетоплацентарной

недостаточности (путем тестирования полиморфизма генов системы глутатион-S-трансфераз *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*)», утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь (регистрационный номер 114-1109 от 12.02.2010) [25].

Инструкция предназначена для диспансерного ведения беременных. При постановке на учет по беременности у женщин из группы высокого перинатального риска, при наличии в анамнезе мертворожденных, рожденных в асфиксии, маловесных детей, младенческой смертности, обусловленной перинатальными причинами, у курящих мы рекомендуем определять полиморфизм генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*. Метод исследования – ПЦР, проведение которой возможно в учреждениях здравоохранения, имеющих ПЦР-лабораторию (III, IV уровень перинатальной помощи). В зависимости от результатов тестирования у предрасположенных к ПН беременных в женских консультациях необходимо: назначать раннюю дифференцированную медикаментозную профилактику дыхательной и/или трофической форм плацентарной недостаточности, вести беременную в группе риска по формированию ПН с контролем функционального состояния плода и дородовой госпитализацией. При появлении признаков плацентарной недостаточности беременную необходимо госпитализировать (I-III уровни перинатальной помощи).

Тестирование наследственной предрасположенности к формированию плацентарной недостаточности на основании определения полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* позволит: выявить группы пациенток с наследственной предрасположенностью к развитию ПН; определить предрасположенность к определенной клинической форме (трофическая и/или дыхательная) плацентарной недостаточности; провести на основании полученных данных раннюю дифференцированную профилактику плацентарной недостаточности; наблюдать беременных в группе риска развития ПН.

Результаты исследования используются в учебном процессе при проведении лекций и практических занятий по предмету акушерство и гинекология со студентами, клиническими ординаторами, аспирантами и включены в учебную программу по специальности 1-79.01.01 «Лечебное дело» от 02.07.2008 г. №УД-148.

Перспектива исследований состоит в изучении генотипа плода по генам *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, дальнейшем исследовании роли генов контроля детоксикации в развитии плацентарной недостаточности, как мультифакториального заболевания.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в журналах

1. Будюхина, О.А. Синдром задержки роста плода – современный взгляд на проблему / О.А. Будюхина // Проблемы здоровья и экологии. – 2008. – № 1 (19). – С. 83–89.

2. Будюхина, О.А. Антиокислительная активность сыворотки крови у беременных с плацентарной недостаточностью / О.А. Будюхина, Е.И. Барановская, Д.Р. Петренев // Рецепт. – 2008. – Спец. вып. – С. 50–53.

3. Будюхина, О.А. Значение специфических инфекций у беременных в развитии хронической плацентарной недостаточности / О.А. Будюхина, Е.И. Барановская // Охрана материнства и детства. – 2009. – № 2 (14). – С. 61–62.

4. Будюхина, О.А. α -фетопроtein: диагностическое значение при различных клинических вариантах плацентарной недостаточности / О.А. Будюхина, Е.И. Барановская, Е.В. Воропаев // Новости медико-биологических наук. – 2010. – № 1. – С. 57–60.

5. Будюхина, О.А. Перинатальные исходы плацентарной недостаточности в зависимости от полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз / О.А. Будюхина, Е.И. Барановская, Н.Г. Даниленко, О.Д. Левданский, Е.В. Воропаев, О.В. Осипкина, О.А. Румянцева // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2010. – № 2 (08). – С. 59–68.

6. Будюхина, О.А. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз у пациенток с хронической плацентарной недостаточностью / О.А. Будюхина, Е.И. Барановская, Н.Г. Даниленко, О.Д. Левданский // Здоровоохранение. – 2010. – № 6. – С. 12–16.

7. Будюхина, О.А. Этиопатогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности (обзор литературы) / О.А. Будюхина // Медицинская панорама. – 2010. – № 6. – С. 46–51.

8. Будюхина, О.А. Роль факторов прооксидантно-антиоксидантной системы сыворотки крови и амниотической жидкости у беременных в патогенезе развития хронической плацентарной недостаточности / О.А. Будюхина, Е.И. Барановская, А.И. Грицук, Д.Р. Петренев // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2010. – № 4. – С. 66–71.

Публикации в сборниках научных трудов

9. Будюхина, О.А. Антиокислительная активность околоплодных вод у беременных с хронической плацентарной недостаточностью / О.А. Будюхина, Е. И. Барановская, А.Н. Грицук // Труды молодых

ученых 2009 : сб. науч. работ под общ. ред. С.Л. Кабака / Минск: БГМУ ; редкол.: Ф.И. Висмонт [и др.]. – Минск, 2009. – С. 15–18.

Материалы конференций, съездов, конгрессов

10. Карпухина, О.А. Течение гестационного и перинатального периодов у женщин из группы риска по внутриутробному инфицированию / О.А. Карпухина // Актуальные вопросы теоретической и практической медицины : материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 15-летию образования Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 1-2 дек. 2006 г. : в 2 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: С.В. Жаворонок [и др.]. – Гомель, 2006. – Т. 1. – С. 107–109.

11. Будюхина, О.А. Акушерские аспекты внутриматочной инфекции / О.А. Будюхина, Е.И. Барановская // Актуальные проблемы медицины: материалы Респ. науч.-практ. конф. и 17-й итоговой науч. сес. Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 21-22 февр. 2008 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2008. – Т. 1. – С. 108–110.

12. Будюхина, О.А. Медико-социальные аспекты плацентарной недостаточности / О.А. Будюхина, Е.И. Барановская // Современные подходы к продвижению здоровья : материалы II Междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 23.10.2008 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2008. – Вып. 2. – С. 26–28.

13. Будюхина, О.А. Факторы риска плацентарной недостаточности / О.А. Будюхина, Е.И. Барановская // Проблемы и перспективы развития медицины в постчернобыльский период : материалы Респ. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Гомель, 28-29 апр., 2008 г. : в 2 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2008. – Вып. 8. – Т. 1. – С. 37–39.

14. Польская, Е.В. Хроническая плацентарная недостаточность и инфекция как причины антенатальной гибели плода / Е.В. Польская, О.А. Будюхина // Проблемы и перспективы развития медицины в постчернобыльский период : материалы Респ. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Гомель, 21-22 февр., 2008 г. : в 2 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2009. – Т. 2. – С. 96–99.

15. Хаданович, С.А. Маловодие, акушерские и перинатальные аспекты / С.А. Хаданович, О.А. Будюхина // Проблемы и перспективы развития медицины в постчернобыльский период : материалы Респ. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Гомель, 21-22 февр.,

2008 г : в 2 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А.Н. Лызигов [и др.] – Гомель, 2009. – Т. 2. – С.149–151.

16. Будюхина, О.А. Альфа-фетопротеин – значение при плацентарной недостаточности / О.А. Будюхина, О.А. Теслова, Е.И. Барановская // Современные технологии в медицине : материалы юбилей. науч.-практ. конф., посвящ. 65-летию Брест. обл. больницы, Брест, 30 янв. 2009 г. / Брест. обл. больница ; редкол.: Т.В. Герасимчик [и др.]. – Брест, 2009. – С. 161–163.

17. Будюхина, О.А. Роль специфических инфекций у беременных в развитии плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода / О.А. Будюхина, Е.И. Барановская // Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 90-летию здравоохранения Респ. Беларусь, Минск, 19 июня 2009 г. / БелМАПО ; редкол.: В.И. Жарко [и др.]. – Минск, 2009. – С. 646–648.

18. Будюхина, О.А. Влияние курения на исходы беременности в зависимости от полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз / О.А. Будюхина, Е.И. Барановская, Н.Г. Даниленко, О.Д. Левданский, Е.В. Воропаев, О.В. Осипкина, Д.Р. Петренев // Актуальные проблемы медицины : материалы Респ. науч.-практ. конф. и 19-й итоговой науч. сес. Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 23-24 февр. 2010 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А.Н. Лызигов [и др.]. – Гомель, 2010. – Т. 1. – С. 114–117.

19. Будюхина, О.А. Влияние фактора курения на течение и исход беременности в зависимости от полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз и MTHFR / О.А. Будюхина, Е.И. Барановская, Н.Г. Даниленко, О.Д. Левданский, М.Г. Синявская // Современные подходы к продвижению здоровья : материалы III Междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 21.10.2010 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: Лызигов А.Н. [и др.]. – Гомель, 2010. – Вып. 3. – С. 12–15.

Тезисы докладов

20. Карпухина, О.А. Морфологические изменения в послеперинатальном периоде при инфекции / О.А. Карпухина // Актуальные проблемы медицины : материалы Респ. науч.-практ. конф. 15-й науч. сес. Гомел. гос. мед. ун-та, посвящ. 60-летию Победы в Великой Отечественной войне, Гомель, 18-20 мая 2005 г. : в 2 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: С.В. Жаворонок [и др.]. – Гомель, 2005. – Т. 2. – С. 44–46.

21. Будюхина, О.А. Клинико-морфологические параллели при воспалительных изменениях в плацентах / О.А. Будюхина // Актуаль-

ные проблемы медицины : материалы Респ. науч.-практ. конф. и 17-й итоговой науч. сес. Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 21-22 февр. 2008 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2008. – Т. 1. – С. 110–112.

22. Диагностическое значение альфа-фетопротеина при синдроме задержки роста плода в ассоциации с ВИЧ / О.А. Будюхина, О.А. Теслова, Е.И. Барановская, Е.В. Воропаев, Н.М. Голубых // Актуальные проблемы медицины : материалы Респ. науч.-практ. конф. и 18-й итоговой науч. сес. Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 26-27 февр. 2008 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2009. – Т. 1. – С. 104–107.

23. Будюхина, О.А. Роль генов глутатион-S-трансфераз GSTM1, GSTT1 в развитии плацентарной недостаточности / О.А. Будюхина, Е.И. Барановская, Н.Г. Даниленко, О.Д. Левданский // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. и материалов науч.-практ. конф., Минск, 19 нояб. 2009 г. / ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» ; редкол.: К.У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2009. – С. 297–302.

24. Будюхина, О.А. Морфологическая характеристика последов при различных клинических формах плацентарной недостаточности / О.А. Будюхина, Е.И. Барановская // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием памяти проф. О.А. Голубева, Гомель, 4-5 мая 2010 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2010. – С. 13–16.

Материалы внедрения

25. Диагностика наследственной предрасположенности к развитию фетоплацентарной недостаточности (путем тестирования полиморфизма генов системы глутатион-S-трансфераз GSTT1, GSTM1, GSTP1) : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 12.02.2010, №114-1109 / разработ.: Гомел. гос. мед. ун-т, Ин-т генетики и цитологии НАН Беларуси ; Е.И. Барановская, Н.Г. Даниленко, О.А. Будюхина, О.Д. Левданский, М.Г. Синявская, Е.В. Воропаев. – Гомель : Гомел. гос. мед. ун-т, 2010. – 26 с.

РЭЗІЮМЭ

Будзюхіна Вольга Анатольеўна

**Пацэнтарная недастатковасць:
клініка-морфафункцыянальныя асаблівасці фетаплацэнтарнай
сістэмы і генэтычнае прэдраспалаганне**

Ключавыя словы: цяжарнасць, плацэнтарная недастатковасць (ПН), затрымка росту плода (ЗРП), гены *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *MTHFR*, альфа-фетапратэін, агульная антыакісляльная актыўнасць, малонавы дыальдэгід, суперакіддысмутаза, глутацыён-S-трансфераза.

Мэта даследавання: выявіць марфалагічныя і функцыянальныя асаблівасці фетаплацэнтарнай сістэмы пры розных клінічных формах хранічнай плацэнтарнай недастатковасці і іх узаемасувязь з полімарфізмам генаў кантроля дэтаксікацыі і фалатнага цыкла; распрацаваць метады дыягностыкі ўнаследаванага прэдраспалагання да плацэнтарнай недастатковасці і алгарытм яе дыферэнцыяльнай прафілактыкі.

Метады даследавання: клінічныя, ПЦР, імунаферментны, біяхімічныя, бактэрыялагічны, бактэрыяскапічны, патамарфалагічны, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навуковая навізна: ПН асацыіравана з полімарфізмам генаў *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*: хранічная гіпаксія плоду звязана з дэлецыямі *GSTM1* (63,0%) і *GSTT1* (23,9%), алелямі *GSTP1 A/C* (28,7%); затрымка росту плода звязана з дэлецыямі *GSTM1* (33,3%). Высокая частата генатыпаў *MTHFR C/T* і *MTHFR T/T* вызначана сярод пацыентак з гіпаксіяй плоду (63,4%), генатыпаў *GSTP1 D* – сярод пацыентак з ЗРП (62,5%). Рызыка развіцця ПН пры генатыпе *GSTM1+/GSTT1+ /GSTP1 A/A* ніжэй у 11 разоў. Зніжэнне актыўнасці глутацыён-S-трансферазы плацэнты пры нозбіце нізка функцыянальных генатыпаў *GSTP1 D* асацыіравана з нараджэннем даношанага немаўля ў асфіксіі (73,3%, $P=0,027$), а разам з актыўным курэннем цяжарнай садзейнічае развіццю гіпатрафіі навароджанага ($p=0,0013$). Узровень альфа-фетапратэіна вышэй за 299 Ме/мл – прагнастычны адносна антэнатальнай гібелі плоду.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: распрацаваны метады дыягностыкі прэдраспалагання да ПН і алгарытм дыферэнцыяльнай прафілактыкі мэтазгодна выкарыстоўваць пры назіранні за цяжарнымі жанчынамі.

Галіна прымянення: акушэрства, перынаталогія, генэтыка.

РЕЗЮМЕ

Будюхина Ольга Анатольевна

Плацентарная недостаточность: клинико-морфофункциональные особенности фетоплацентарной системы и генетическая предрасположенность

Ключевые слова: беременность, плацентарная недостаточность (ПН), задержка роста плода (СЗРП), гены *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *MTHFR*, альфа-фетопроtein (АФП), общая антиокислительная активность, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, глутатион-S-трансфераза.

Цель исследования: выявить морфологические и функциональные особенности фетоплацентарной системы при различных клинических формах хронической плацентарной недостаточности и их взаимосвязь с полиморфизмом генов контроля детоксикации и фолатного цикла; разработать метод диагностики наследственной предрасположенности к плацентарной недостаточности и алгоритм ее дифференцированной профилактики.

Методы исследования: клинические, ПЦР, иммуноферментный, биохимические, бактериологический, бактериоскопический, патогистологический, статистические.

Полученные результаты и их научная новизна: ПН ассоциирована с полиморфизмом в генах *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*: хроническая гипоксия плода связана с делециями *GSTM1* (63,0%) и *GSTT1* (23,9%), аллелями *GSTP1 A/C* (28,7%); задержка роста плода связана с делециями *GSTM1* (33,3%). Высокая частота генотипов *MTHFR C/T* и *MTHFR T/T* установлена среди пациенток с гипоксией плода (63,4%), генотипов *GSTP1 D* – среди пациенток с СЗРП (62,5%). Риск развития ПН при носительстве *GSTM1+/GSTT1+ GSTP1 A/A* ниже в 11 раз. Снижение активности глутатион-S-трансферазы плаценты при носительстве низкофункциональных генотипов *GSTP1 D* ассоциировано с рождением доношенного новорожденного в асфиксии (73,3%, $P=0,027$), а в сочетании с активным курением во время беременности способствует развитию гипотрофии новорожденного ($p=0,0013$). Уровень АФП выше 299 Ме/мл – прогностический в отношении к антенатальной гибели плода.

Рекомендации по использованию: разработанный метод диагностики предрасположенности к ПН и алгоритм дифференцированной профилактики целесообразно использовать при наблюдении за беременными.

Область применения: акушерство, перинатология, генетика.

SUMMARY

Budjukhina Olga

Placental insufficiency: clinical morphofunctional features of fetoplacental system and genetic predisposition

Key words: pregnancy, placental insufficiency (PI), small for gestational age (SGA), genes *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *MTHFR*, alpha-fetoprotein, total antioxidant activity, malondialdehyde, superoxide dismutase, glutathione-S-transferase.

Purpose of the study: to investigate morphological and functional features of fetoplacental system with different clinical forms of chronic placental insufficiency and their association with polymorphisms of the genes control of detoxication and folate cycle; to develop a method of diagnosing hereditary predisposition to placental insufficiency and find algorithm of its differentiated prevention.

Methods of the study: clinical, PCR, ELISA, biochemical, bacterioscopy, bacteriological, histological, statistical.

Obtained results and scientific novelty: PI is associated with *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* gene polymorphism: chronic hypoxia of fetus is connected with deletion *GSTM1* (63,0%) and *GSTT1* (23,9%), alleles *GSTP1* A/C (28,7%); small for gestational age is connected with deletions *GSTM1* (33,3%). High genotypes *MTHFR* C/T and *MTHFR* T/T is found among the patients with fetus hypoxia (63,4%), genotypes *GSTP1* D among patients with SGA (62,5%). Risk of PI developing with carriage of *GSTM1*+/*GSTT1*+ *GSTP1* A/A is 11 times lower. Glutathione-S-transferase activity decrease of placenta with carriage of low functional genotypes *GSTP1* D is associated with the birth of term infant with asphyxia (73,3%, P=0,027), and in combination with active maternal smoking during pregnancy promotes the development of hypotrophy of newborn (p=0,0013). The level of alpha-fetoprotein is higher 299 Me/ml – prognostic in relation to antenatal death of fetus.

Grade of using: the developed method of diagnosing of predisposition to PI and algorithm of differentiated prevention is reasonable to use while observing a pregnant women.

Application field: obstetrics, perinatology, genetic.



Научное издание

БУДЮХИНА
Ольга Анатольевна

**ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ:
КЛИНИКО-МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
ОСОБЕННОСТИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ СИСТЕМЫ
И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Подписано в печать 11.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная. Гарнитура Таймс.
Ризография. Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,36.
Тираж 60 экз. Заказ № /27.

Издатель и полиграфическое исполнение:
Издательский центр
учреждения образования «Гомельский государственный
технический университет имени П. О. Сухого».
ЛИ № 02330/0549424 от 08.04.2009 г.
246746, г. Гомель, пр. Октября, 48