

О.А.БУДЮХИНА,Е.И.БАРАНОВСКАЯ,
О.Д.ЛЕВДАНСКИЙ,Н.Г.ДАНИЛЕНКО

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗ У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКОЙ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Гомельский государственный медицинский университет,
Институт генетики и цитологии НАН Беларуси

Цель исследования. Изучение аллельного полиморфизма генов II фазы детоксикации ксенобиотиков глутатион-S-трансфераз (GSTT1, GSTM1, GSTP1) при плацентарной недостаточности.

Материал и методы. Обследовано 142 беременные. ДНК выделена из материнской части плаценты после родов. Методом ПЦР/ПДРФ исследована частота нулевого аллеля генов GSTT1, GSTM1 и аллельный полиморфизм гена GSTP1 при плацентарной недостаточности.

Результаты. При плацентарной недостаточности выявлена повышенная частота (53%) генотипов с делециями GSTT1 или GSTM1 по сравнению с таковой в контрольной группе (15%, $P=0,0003$). Кроме того, при плацентарной недостаточности статистически чаще выявлены аллели GSTP1 A/C ($P=0,01$), а при задержке роста плода — аллель GSTP1 D ($P=0,015$). Риск развития фетоплацентарной недостаточности при наличии GSTM1 +/ GSTT1 + GSTP1 A/A ниже в 11 раз (OR 0,09; 95% CI 0,04-0,019). Риск развития задержки роста плода при генотипе матери GSTM1 +/ GSTT1 + GSTP1 D выше в 5 раз (OR 5,37; 95% CI 1,05-27,5). Показано, что курение в сочетании с функционально ослабленным генотипом GSTP1 D в плаценте может быть фактором риска фетоплацентарной недостаточности.

Заключение. Для выявления беременных с наследственной предрасположенностью к развитию хронической гипоксии плода, задержки роста плода и дифференцированной профилактики развития данных осложнений оправдано определение у них мутации генов глутатион-S-трансферазы.

Ключевые слова: фетоплацентарная недостаточность, задержка роста плода, глутатион-S-трансфераза, гены GSTM1, GSTT1, GSTP1.

Одним из стратегических направлений здравоохранения Беларуси является демографическая безопасность, включающая снижение репродуктивных потерь. Внутриутробная гипоксия и гипоксия в родах в 20—50% случаев являются причиной перинатальной смертности, в 59% — причиной мертворождаемости [1]. Несмотря на успехи в профилактике и лечении фетоплацентарной недостаточности (ФПН), частота этой патологии не снижается, осложняет от 4 до 22% от общего числа всех беременностей, а при вирусной и бактериальной инфекции — до 60% [2—4].

Согласно современным представлениям, фетоплацентарная недостаточность — комплекс нарушений трофической, эндокринной, метаболической и других функций плаценты, ведущих к ее неспособности поддерживать адекватный обмен между организмом матери и плода [5]. Основными клиническими проявлениями ФПН являются гипоксия плода, задержка роста плода вплоть до антенатальной его гибели [2, 5, 6].

Накопленные к настоящему времени научные знания свидетельствуют о том, что развитие ФПН опреде-

ляется многими факторами и сопровождается практически все осложнения беременности. Однако при наличии большого количества этиологических факторов в 40—50% случаев задержки роста плода выявить причину не удается.

Фетоплацентарная недостаточность является мультифакториальной патологией — результатом действия функционально ослабленных вариантов (аллелей) множества генов на фоне неблагоприятных внутренних и внешних факторов [7, 8]. При изучении этиологии и патогенеза мультифакториальных заболеваний особое внимание уделяется исследованию полиморфизма «генов предрасположенности», функционально «ослабленных» вариантов различных генов, которые совместимы с рождением и жизнью в постнатальный период, но при определенных неблагоприятных условиях могут провоцировать развитие заболевания [7—9].

Генетические маркеры, связанные с фетоплацентарной недостаточностью, изучены мало [8]. Гены суперсемейства глутатион-S-трансфераз (M1, P1, T1) кодируют синтез ферментов II фазы детоксикации. Определенные полиморфные аллели генов, кодирующих глутатион-S-трансферазы (GST), приводят к синтезу менее активных форм ферментов (GSTP1) либо полному отсутствию такового (GSTM1 и GSTT1) (табл.1).

Ген	Локус	Белковый продукт	Полиморфизм
GSTM1	1q13	μ -1-GST	GSTM1 +/GSTM1 00
GSTT1	22q11.23	τ -1-GST	GSTT1 +/GSTT1 00
GSTP1	11q13	π -1-GST	Аллели: A (Ile105 Ala114), B (Val 105 Ala114), C (Val 105 Val 114)

Таблица
1 Гены II
фазы
детоксикации
ксенобиотико
в GSTT1,
GSTM1,
GSTP1

Глутатион и связанные с ним ферментные системы прямо или косвенно участвуют в функционировании разных звеньев системы детоксикации. Конъюгацию электрофильных ксенобиотиков и их метаболитов с глутатионом принято рассматривать как один из основных механизмов детоксикации [9, 10]. Она обеспечивает резистентность клеток к перекисному окислению липидов (ПОЛ) и другим процессам с участием свободных радикалов. При наличии определенных полиморфизмов генов GST происходит истощение глутатионзависимой антиоксидантной защиты, угнетение детоксицирующей функции плаценты, а также усиливается токсическое действие продуктов ПОЛ на биомембраны клеток, что приводит к развитию ФПН и рождению детей с низкой оценкой по шкале Апгар [8, 11, 12].

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей аллельного полиморфизма генов GSTT1, GSTM1, GSTP1 у пациенток при плацентарной недостаточности.

Материал и методы

Обследовано 142 женщины. Все пациентки были разделены на четыре группы. Контрольную (1-я) группу составили 33 беременные с физиологическим течением беременности. Беременные с фетоплацентарной недоста-

точностью (n=109) были разделены на 3 группы в зависимости от клинического варианта ФПН. Так, во 2-ю группу вошло 45 беременных с диагностированной во время беременности хронической ФПН и гипоксией плода. В 3-ю группу вошло 49 беременных с синдромом задержки роста плода (СЗРП), подтвержденным постнатально при рождении ребенка ниже 10 перцентиля или 2а, соответствующего сроку гестации. 4-ю группу составили 15 беременных с антенатальной гибелью плода.

Диагноз фетоплацентарной недостаточности был выставлен на основании динамического наблюдения за развитием беременности, кардиотокографии, ультразвукового исследования, доплерометрии маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока и подтвержден при морфологическом исследовании последов.

ДНК для генотипирования беременных выделена из материнской части плаценты. Образцы плацент получены при родоразрешении. В образцах ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) исследована частота нулевого аллеля генов GSTT1, GSTM1 и аллельный полиморфизм гена GSTP1.

Диагностика аллельного состояния генов GSTM1 и GSTT1 включала определение делеций (0/0) в генах GSTM1 и GSTT1 и осуществлялась методом мультиплексной ПЦР со специфическими праймерами: для гена GSTM1 (прямой: 5'GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG C 3'; обратный: 5' GTT GGG CTC AAA TAT ACG GTG G 3') и гена GSTT1 (прямой: 5' TTC CTT ACT GGT CCT CAC ATC T 3'; обратный: 5' TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA 3') совместно с геном CYP1A1 (прямой: 5' TAG GAG TCT TGT CTC ATG CCT; обратный: 5' CAG TGA AGA GGT GTA GCC GST 3'), который служил в качестве внутреннего контроля. Амплификационная смесь объемом 15 мкл содержала 1,5 мкл 10-кратного буфера для Taq-ДНК-полимеразы (750 ммоль/л Tris-HCl с pH 8,8, 200 ммоль/л (NH₄)₂SO₄, 0,1% тритон X-100, 10 ммоль/л тартазин, 5% фикола 400), по 7,5 пкмоль каждого из праймеров, 0,6 мкл DMSO, 25 нмоль MgCl₂, по 5 нмоль каждого из dNTP, 3 единицы Taq-ДНК-полимеразы. В пробирки для ПЦР вносили по 1,2 мкл растворенной ДНК-матрицы и 13,8 мкл амплификационной смеси, после чего пробирки помещали в амплификатор. Программа амплификации включала следующие этапы: начальная денатурация при 95°C в течение 5 мин, 33 цикла синтеза (денатурация при 95°C в течение 30 с, 30 с на отжиг праймеров при 60°C и 1 мин элонгации при 72°C), финальная элонгация в течение 4 мин при 72°C и охлаждение до 4°C.

Наличие гомозигот по нормальному аллелю «+» или гетерозигот «+0» определяли по наличию на электрофореграмме фрагмента длиной 215 п.н. для гена GSTM1 и 480 п.н. для гена GSTT1. Отсутствие фрагментов свидетельствовало о гомозиготности по нулевому аллелю (генотип 0/0). Успешность прохождения амплификации устанавливали по присутствию фрагмента гена CYP1A1 размером 340 п.н. Таким образом, гетерозиготные по мутациям в генах GSTM1 и GSTT1 лица (генотип +/0) не дискриминировались и рассматривались в одной группе с носителями нормальных генов GST в гомозиготном состоянии (генотип +/+).

Для амплификации двух фрагментов гена GSTP1 (1F 5'CTC TAT GGG AAG GAC CAG CAG GAG 3'; 1R 5' CAA

GCC ACC TGA GGG GTA AGG 3'; 2F 5'GTT GTG GGG AGC AAG CAG AGG3'; 2R 5'GCC TTC ACA TAG TCA TCC TTG CGC 3') использовали следующие условия ПЦР: после денатурации при 94°C в течение 7 мин проводили 32 цикла амплификации в режиме 94°C в течение 1 мин, 64°C — 1 мин, 72°C — 1 мин 20 с и финальную выдержку — при 72°C в течение 7 мин. После амплификации продукты ПЦР подвергали расщеплению с помощью специфических эндонуклеаз Alw 261 (праймеры GSTP 1F и GSTP 1R) и Bsh 1236 (праймеры GSTP 2F и GSTP 2R).

Статистическую обработку данных проводили с определением доли (р%) изучаемого признака и стандартной ошибки доли (sp, %). Для выявления различий по долям использован критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность и односторонний тест Фишера (P). При сравнении частот генотипов вычисляли отношение шансов (odds ratio, OR) и его 95% доверительный интервал (confidential interval, CI). Различия считали статистически значимыми при P<0,05.

Результаты и обсуждение

Определение генотипов обследованных пациенток позволило установить, что частота положительных аллелей превышает частоту нулевых аллелей генов GSTM1 (P=0,0001) и GSTT1 (P<0,0001), следовательно, большинство обследованных женщин имеют нормально функционирующие μ -GST или τ -GST (табл. 2).

Таблица 2
Частота аллельных вариантов генов GSTM1, GSTT1 и GSTP1 у обследованных женщин

Аллельное состояние гена	Количество	р%±s _p , %
GSTM1+	88* $\chi^2=15,34$ P=0,0001	61,97±4,07
GSTM1 0/0	54	38,03±4,07
GSTT1 +	125* $\chi^2=161,25$ P<0,0001	88,03±2,72
GSTT1 0/0	17** $\chi^2=24,34$ P<0,0001	11,97±2,72
GSTP1 A/A	n=62	43,66±4,16
GSTP1 A/B	n=47	33,1±3,95
GSTP1 A/C	n=25*** $\chi^2=21,48$ P<0,0001	16,9±3,14
GSTP1 B/B	n=2*** P<0,0001	1,41±1,0
GSTP1 B/C	n=5*** $\chi^2=61,26$ P<0,0001	3,52±1,55
GSTP1 C/C	n=1*** P<0,0001	0,7±0,7
GSTP1 D (включает в себя генотипы A/B, A/C, B/B, B/C, C/C)	n=80*** $\chi^2=4,07$ P<0,044	56,34±4,16

* Статистически значимые различия с делециями соответствующих генов.

** Статистически значимые различия с делециями гена GSTM1.

*** Статистически значимые различия с генотипом GSTP1 A/A.

Доля образцов с делециями GSTM1 значимо больше, чем с делециями GSTT1 ($P < 0,0001$). При анализе вариантов генотипов GSTP1 преобладал генотип GSTP1 ($\chi^2 = 4,07$, $P = 0,044$).

Для анализа распределения сочетания генотипов GSTM1 и GSTT1 выделены 4 варианта комбинаций: 1) наличие функционально полноценных аллелей по обоим генам: GSTM1 +/GSTT1+; 2) наличие функционально полноценных аллелей по гену GSTM1 00/GSTT1 +; 3) наличие функционально полноценных аллелей по гену GSTM1 +/GSTT1 00; 4) отсутствие функционально полноценных аллелей по обоим генам GSTM1 00/GSTT1 00.

Генотип GSTM1 +/GSTT1 + является маркером нормально функционирующих обеих GST — μ , τ — и присутствует у половины обследованных. Генотип с делециями по обоим генам GSTM1 00/GSTT1 00 выявлен у 7 (4,93±1,82%) обследованных женщин ($P < 0,0001$) (табл. 3). Делеции GSTM1 или GSTT1 (2-й и 3-й варианты) обнаружены у 56 (39,44±4,10%) женщин ($\chi^2 = 11,85$, $P = 0,0006$), доля которых меньше, чем с генотипом GSTM1 +/GSTT1 + ($\chi^2 = 6,83$, $P = 0,009$) и значимо больше, чем с генотипом GSTM1 00/GSTT1 00 ($\chi^2 = 47,00$, $P < 0,0001$).

Таблица 3

Частота комбинаций аллельных вариантов генов GSTM1 и GSTT1 у обследованных женщин

Комбинация аллельных состояний генов	Количество	p%±s, %
GSTM1 +/GSTT1 +	79	55,63±4,17
GSTM1 00/GSTT1 +	46* $\chi^2 = 14,63$ $P = 0,0001$	32,39±3,93
GSTM1 +/GSTT1 00	10* $\chi^2 = 75,67$ $P < 0,0001$	7,04±2,15
GSTM1 00/GSTT1 00	7* $\chi^2 = 84,08$ $P < 0,0001$	4,93±1,82

* Статистически значимые различия с генотипом GSTM1 +/GSTT1 +.

При анализе аллельного полиморфизма генов GSTM1 и GSTT1 в исследуемых группах выявлено отсутствие делеций у 28 (84,9±6,2%) женщин контрольной группы и в 51 (46,8±4,8%) случае при хронической ФПН ($\chi^2 = 13,36$, $P = 0,0003$) (рис. 1).



Рис. 1. Аллельный полиморфизм GSTM1 и GSTT1 у пациенток при физиологическом течении беременности и ФПН.

* Статистически значимое различие с контрольной группой

Анализ данных аллельного полиморфизма GSTM1 и GSTT1 при различных клинических вариантах ФПН (табл. 4) показал, что при хронической ФПН (2-я группа) и при СЗРП (3-я группа) у родильниц статистически чаще выявляются генотипы с делециями GSTM1 и/или GSTT1 ($\chi^2_{I,II} = 25,42$, $P < 0,0001$, OR 17,31; 95% CI 5,32-55,74; $\chi^2_{I,III} = 4,24$, $P = 0,039$, OR 3,55; 95% CI 1,17-10,78).

Генотип с делециями по обоим генам GSTM1 00/GSTT1 00 выявлен только в группе пациенток с ФПН в 7 (5,0±1,81%) случаях.

При внутриутробной гибели плода (4-я группа) не выявлено статистически значимых особенностей аллельного полиморфизма в генах GSTM1 и GSTT1, что можно объяснить участием других факторов в декомпенсации ФПН.

При внутригрупповом анализе в контрольной группе и при СЗРП статистически чаще выявлен генотип GSTM1 +/GSTT1 + ($\chi^2_I = 29,33$, $P < 0,0001$; $\chi^2_{III} = 4,08$, $P = 0,043$), тогда как в группе женщин с ФПН — генотипы с делециями ($\chi^2_{II} = 21,51$, $P < 0,0001$).

Генетический полиморфизм гена GST P1 представлен тремя аллелями: А, В и С. Аллель А — функционально активный, аллели В и С объединены в функционально ослабленный аллель D, так называемый «дефектный» ген, кодирующий синтез фермента со сниженной активностью. Таким образом, генотип GSTP1 D включает в себя генотипы А/В, А/С, В/В, В/С, С/С. В группе плацентарной недостаточности статистически чаще выявлены аллели GSTP1 А/С ($P = 0,01$), а при задержке роста плода различные аллельные варианты GSTP1 D ($P = 0,015$) (табл. 5).

Известно, что некоторые варианты генетической предрасположенности реализуются только при условии взаимодействия со специфическими провоцирующими факторами. Одним из таких факторов является курение. Выявлена более высокая частота носительства функционально ослабленного аллеля GSTP1 D у курящих во время беременности женщин с ФПН ($P = 0,033$). Таким образом, курение в сочетании с функционально ослабленным генотипом GSTP1 является фактором риска развития данного осложнения беременности.

При анализе распределения частот сочетаний генотипов трех генов GSTM1, GSTT1 и GSTP1 (рис. 2) в контрольной группе у женщин статистически чаще выявлен генотип GSTM1 +/GSTT1 + GSTP1 А/А ($P = 0,0016$,

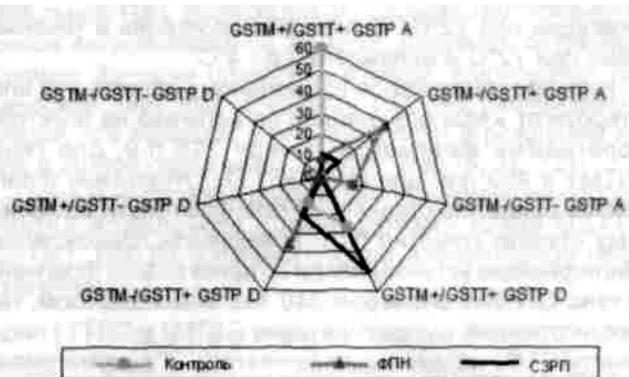


Рис. 2. Распределение генотипов генов GSTM1, GSTT1, GSTP1 у пациенток при физиологическом течении беременности и различных клинических вариантах ФПН (%)

Комбинация аллельных состояний генов	1-я группа (контрольная) n=33	2-я группа (ФПН) n=45	3-я группа (СЗРП) n=49	4-я группа (антенатальная гибель плода) n=15
GSTM1 +/ GSTT1 +	28** (84,8±6,2) $\chi^2=25,42$ P<0,0001	11**(24,4±6,4)	30***(61,2±7,0) $\chi^2=11,45$ P=0,0007	10*(66,7±12,2) $\chi^2=7,06$ P=0,008
GSTM100/ GSTT1 +	4(12,1±5,86)	23*(51,1±7,5) P=0,0095	17(34,7±6,8)	2*(13,3±8,8) P=0,0095
GSTM1 +/ GSTT1 00	1 (3,03±2,98)	6(13,3±5,1)	2 (4,1 ±2,8)	1 (6,7±6,4)
GSTM1 00/ GSTT1 00	0	5(11,1±4,7)	0	2(13,3±8,8)
Всего делеций	5*(15,2±6,2) $\chi^2=25,42$ P<0,0001	34 (75,6±6,4)	19*(38,8±7,0) $\chi^2=11,45$ P=0,0007	5* (33,3±12,2) $\chi^2=7,06$ P=0,008

Таблица 4

Комбинации аллельных вариантов генов GSTM1 и GSTT1 у пациенток при различном клиническом течении ФПН, n (p%±s_p,%)

*Статистически значимые различия со 2-й группой (ФПН). Статистически значимые различия с частотой делеций внутри каждой группы.

Таблица 5

Распределение генотипов гена GSTP1 у пациенток исследуемых групп, n (p%±s_p,%)

Генотип	1-я группа n=33	2-я группа n=45	3-я группа n=49	4-я группа n=15
GSTP1 A/A	19(57,6±8,6)	20 (44,4±7,4)	18**(36,8±6,9) $\chi^2=5,88$ P=0,015	5 (33,3±12,2)
GSTP1 A/B	10(30,3±8,0)	11 (24,4±6,4)	18(36,7±6,9)	8 (53,4±12,9)
GSTP1 A/C	2 (6,1 ±4,2)	13*(28,8±6,8) P=0,01	8(16,3±5,3)	2 (13,3±8,8)
GSTP1 B/B	-	1 (2,2±2,2)	1 (2,04±2,02)	-
GSTP1 B/C	2 (6,1 ±4,2)	-	3(6,1±3,4)	-
GSTP1 C/C	-	-	1 (2,04±2,02)	-
GSTP1 D	14 (42,4±8,6)	25 (55,6±7,4)	31 (63,2±6,9)	10(66,7±12,2)

*Статистически значимые различия с группой контроля. ** Статистически значимые различия с частотой GSTP1 D внутри группы.

OR 9,37, 95% CI 2,42-47,02; P_{III} =0,002, OR 14,67, 95% CI 2,44-88,13). При плацентарной недостаточности (2-я группа) преобладал генотип GSTM1 00/GSTT1 + GSTP1 A/A (P_{III}=0,055). При СЗРП (3-я группа) статистически чаще выявлен генотип GSTM1 +/GSTT1 + GSTP1 D (P_{III}=0,03, OR 5,37, 95% CI 1,05-27,5).

Исследованные гены GSTM1, GSTT1 и GSTP1 кодируют ферменты, участвующие во II фазе детоксикации ксенобиотиков. Согласно предположению, основанному на исследовании полиморфных вариантов генов GST, у матерей с неблагоприятным генотипом по генам детоксикации защитная функция плаценты менее эффективна, чем в норме, следовательно, риск ФПН выше.

Согласно полученным данным, при хронической ФПН и гипоксии плода у родильниц отмечается высокая частота генотипов с делециями (GSTM1 00/GSTT1 +, GSTM1+/GSTT1 00, GSTM1 00/GSTT1 00), что свидетельствует о снижении дыхательной функции плаценты при ноль-полиморфизме в GSTM1 и/или GSTT1 (P<0,0001). Риск развития хронической ФПН при делеционном полиморфизме GSTM1 и/или GSTT1 достоверно выше (OR 6,37, 95% CI 2,29-17,72).

Плацента является основным органом, где происходит экспрессия гена GSTP1. При анализе аллельного полиморфизма GSTP1 у родильниц установлено, что в группе лиц с ФПН статистически чаще встречаются аллели GSTP1 A/C (P=0,01), а при СЗРП — аллель GSTP1 D (P=0,015).

Риск развития ФПН особенно значим при сочетаниях нескольких функционально неполноценных генов GST. Так, при анализе сочетаний генотипов генов GSTM1, GSTT1 и GSTP1 при отсутствии ФПН статистически чаще выявлен генотип GSTM1 +/GSTT1 + GSTP1 A/A (P=0,002). Риск развития ФПН при наличии GSTM1 +/GSTT1 + GSTP1 A/A («протективный генотип») ниже в 11 раз: OR 0,09, 95% CI 0,04-0,019. При СЗРП у матерей преобладал генотип GSTM1 +/GSTT1 + GSTP1 D (P_{III}=0,03). Риск развития задержки роста плода при генотипе матери GSTM1 +/GSTT1 + GSTP1 D значимо выше (OR 5,37, 95% CI 1,05-27,5), что свидетельствует о решающем вкладе аллелей гена GSTP1 в данную патологию беременности.

Таким образом, гены детоксикации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1 и GSTP1 вовлечены в мультифакторный патологический процесс, следствием которого является ФПН. Исследование полиморфизма генов системы GST GSTT1, GSTM1, GSTP1 у беременных может служить прогностическим тестом и позволит выявить женщин группы риска развития ФПН. В связи с

этим значительно возрастает роль преконцептивной подготовки и профилактики данного осложнения беременности на ранних этапах гестации, пока не сформировались патогенетические звенья развития данной патологии.

Выводы

1. Делеции в генах суперсемейства глутатион-S-трансфераз: GSTM1 и GSTT1 ассоциированы с развитием плацентарной недостаточности ($P=0,0003$). При хронической фетоплацентарной недостаточности и гипоксии плода у рожениц выявлена высокая частота генотипов с делециями GSTM1 и GSTT1, что свидетельствует о снижении дыхательной функции плаценты при ноль-полиморфизме в GSTM1 или GSTT1 ($P<0,0001$).

2. Риск возникновения фетоплацентарной недостаточности связан также с полиморфизмом гена GSTP1. В группе рожениц с плацентарной недостаточностью статистически чаще выявлены аллели GSTP1 A/C ($P=0,01$), а при задержке роста плода — аллели GSTP1 D ($P=0,015$). Риск развития фетоплацентарной недостаточности при наличии GSTM1 +/GSTT1 + GSTP1 A/A («протективный генотип») снижен в 11 раз (OR 0,09, 95% CI 0,04-0,019). Вероятность возникновения задержки роста плода при генотипе матери GSTM1 +/GSTT1 + GSTP1 D повышена в 5 раз (OR 5,37, 95% CI 1,05-27,5), что свидетельствует о решающей роли неблагоприятного аллеля (GSTP1 D) в формировании синдрома задержки роста плода.

3. Показано, что курение в сочетании с функционально ослабленным генотипом GSTP1 D может быть одним из факторов риска развития фетоплацентарной недостаточности ($P=0,033$).

4. Мутации генов глутатион-S-трансфераз у беременных можно рассматривать как фактор генетического риска фетоплацентарной недостаточности. Оправдано их определение с целью выявления беременных с наследственной предрасположенностью к развитию хронической гипоксии плода, задержки роста плода и дифференцированной профилактики развития данных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каченко А. К. Асфиксия новорожденных. Перинатальная патология нервной системы. — Минск, 2006.
2. Малевич Ю. К., Шостак В. А. Фетоплацентарная недостаточность. — Минск, 2007.

3. Тютюник В. Л. // Пробл. беременности.— 2002.— № 5.— С. 3—10.

4. Барановская Е. И., Жаворонок С. В., Мельникова Л. Н. Хламидийная инфекция и репродуктивная функция женщин.— Мозырь, 2002.

5. Новикова С. В., Туманова В. А., Лозутова Л. С. и др. Компенсаторные механизмы развития плода в условиях плацентарной недостаточности / Под ред. В. И. Краснополского.— М., 2008.

6. Mandruzzato G. et. al. // J. Perinat. Med— 2008— Vol. 36, № 4 — P. 277—281.

7. Алаймазян Э. К., Баранов В. С. // Акушерство и гинекология— 2002— №4— С. 12—17.

8. Беспалова О. Н., Иващенко Т. Э., Тарасенко О. А. и др. // Журн. акушерства и женских болезней.— 2006.— Т. LV, вып. 2.— С. 25—37.

9. Беспалова О. Н. // Журн. акушерства и женских болезней— 2007— Т. LVI, вып. 1.— С. 81—92.

10. Коржов В. 1/1., Жадан В. Н., Коржов М. В. // Теорет. медицина— 2007.— Т. 13, № 1.— С. 3—19.

11. Иващенко Т. Э., Швед Н. Ю., Беспалова О. Н. и др. // Молекулярная медицина— 2007— № 3— С. 19—26.

12. Теплюк Н. М. Глутатионтрансферазная активность и ДНК-аддукты в плаценте человека в радиационно и химически загрязненной окружающей среде: Автореф. дис. ... канд. биол. наук— Киев, 2003.

Поступила 04.01.10.

POLYMORPHISM OF GLUTATHIONES-TRANSFERASE GENES IN PATIENTS WITH CHRONIC FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY

O. A. Budyukhina, E. I. Baranovskaya, O. D. Levdansky, N. G. Danilenko

Objective. To study the polymorphic alleles of glutathione-S-transferase genes (GSTT1, GSTM1, GSTP1) at placental insufficiency. **Material and methods.** 142 pregnant women were observed. DNA was studied using the mother part of placental samples after birth. PCR/RFLP method was used for analyzing the GSTT1, GSTM1 deletion genes frequencies and the allele polymorphism of the GSTP1 gene at placental insufficiency. **Results.** The GSTT1 or GSTM1 deletion genotype frequency was increased significantly (53%) in case of placental insufficiency as compared with the control group (15%, $p=0,0003$). In case of placental insufficiency the GSTP1 A/C genotype was revealed statistically more often ($P=>0,01$) and in case of intrauterine growth retardation the GSTP1 D genotype was determined more often ($P=0,015$). The fetoplacental insufficiency development risk was 11 times lower (OR 0,09; 95% CI 0,04-0,019) when the GSTM1 +/ GSTT1 + GSTP1 A/A was present. The risk for the fetus growth retardation development was 5 times higher when the GSTM1 +/ GSTT1 + GSTP1 D was present (OR 5,37; 95% CI 1,05-27,5). It was shown that smoking combined with the functionally weakened GSTP1 gene could be a risk factor for fetoplacental insufficiency development. **Conclusion.** For revealing pregnant women with hereditary predisposition to development of the fetus chronic hypoxia, of the fetus growth retardation as well as for differential preventing of those complications development determination of glutathione-S-transferase genes mutations was found to be expedient.

Key words: fetoplacental insufficiency, intrauterine growth retardation, glutathione-S-transferase, GSTT1, GSTM1, GSTP1 genes.