

кетные методики выявления жалоб на здоровье и привлекать к участию в медосмотрах всех врачей-специалистов, требуемых инструктивными документами.

Литература

1. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Основные тенденции формирования здоровья подростков в последние десятилетия // Медико-биологические и психосоциальные проблемы подросткового возраста : монография / под ред. В.Р. Кучмы, Л.М. Сухаревой. М., 2004. С.5–22.
2. Баранович Н.А. Некоторые особенности заболеваемости детей сельской местности Воронежской области // Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Гигиена детей и подростков: история и современность (проблемы и пути решения)». М., 2009. С. 38–39.
3. Глушкова Л.И., Гордеева Н.Р. Показатели физического развития детей, проживающих в условиях Крайнего Севера // Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Гигиена детей и подростков: история и современность (проблемы и пути решения)». М., 2009. С. 92–93.
4. Гончарова А.Г., Крылов Д.Н., Бережков Л.Ф. Методические рекомендации по количественной оценке уровня здоровья школьников (экспресс-диагностика). М., 1997. 21 с.
5. Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Рапопорт И.К. Изменение показателей заболеваемости школьников в процессе завершения общего образования // I Конгресс Российского общества школьной и университетской медицины и здоровья. Москва, 21–22.02.2008 г.: материалы конгр. М., 2008. С. 94.
6. Платонова А.Г. Изучение физического развития сельских школьников как гигиеническая проблема // Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Гигиена детей и подростков: история и современность (проблемы и пути решения)». М., 2009. С. 342–343.
7. Показатели сердечнососудистой системы и характер метаболических сдвигов у подростков с повышенным артериальным давлением из разных регионов России / Н.Б. Панкова [и др.] // Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием «Гигиена детей и подростков: история и современность (проблемы и пути решения)». М., 2009. С. 339–340.
8. Сетко Н.П., Сетко А.Г., Вахмистрова А.В. Особенности эндозкологического статуса городских и сельских детей // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Гигиена детей и подростков: история и современность (проблемы и пути решения)». М., 2009. С. 410–411.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, кафедра гигиены

МОЛЕКУЛЯРНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 575.174.015.3

К.Н. САРАЕВ, Е.В. МАШКИНА, Т.П. ШКУРАТ

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ ПРИ ПАТОЛОГИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Проанализирована частота регистрации полиморфизма генов системы детоксикации ксенобиотиков (Phe462Val (A2455G) CYP1A, Arg47His ADH1B, Glu487Lys ALDH, I105V GSTP1) среди женщин с различным характером течения беременности. Выявлено статистически значимое увеличение доли носительниц полиморфизмов Arg47His гена ADH1B и Glu487Lys гена ALDH среди женщин с невынашиванием беременности первого триместра. Среди женщин данной группы 24,3 % имеют в генотипе полиморфные варианты генов как первой, так и второй фаз детоксикации ксенобиотиков. В контроле данный показатель составил 7,7 %. Установлена значимость полиморфизма генов системы детоксикации ксенобиотиков для формирования патологии беременности.

Ключевые слова: беременность, полиморфизм генов, система детоксикации ксенобиотиков

K.N. SARAEV, E.V. MASHKINA, T.P. SHKURAT

POLYMORPHIC GENE VARIANTS DETOXIFICATION SYSTEM XENOBIOTICS PATHOLOGY OF PREGNANCY

We analyzed the frequency of the gene polymorphisms of xenobiotics detoxification (Ile462Val (A2455G) CYP1A, Arg47His ADH1B, Glu487Lys ALDH, 1105V GSTP1) in women with a different character of pregnancy. The increase in the proportion of carriers of the gene polymorphisms Arg47His ADH1B gene and Glu487Lys ALDH was determined among women with a miscarriage in the first trimester. 24.3 % women of this group have of the polymorphic variants of genes of both phases of xenobiotics detoxification instead 7.7 % in the control group.

Key words: pregnancy, gene polymorphism, folate cycle, xenobiotics detoxification system

Репродуктивное состояние и деторождение – наиболее значимые показатели здоровья как индивидуума, так и популяции в целом. В условиях неблагоприятной демографической ситуации особенно актуально сохранение и развитие беременности у супружеских пар, желающих иметь детей. Многие мультифакторные заболевания, в том числе невынашивание и другие осложнения течения беременности связаны с действием неблагоприятных факторов внешней среды, среди которых на первое место выходят разнообразные химические соединения. Попадая в организм в значительных количествах, ксенобиотики могут воздействовать на генетический аппарат и оказывать тератогенный эффект на плод. Поступление токсических веществ в организм обуславливает нарушение обмена веществ, нарушение физико-химической структуры клеток и тканей, вследствие чего возникают патологические изменения.

В зависимости от особенностей генотипа человек может сохранять устойчивость или, наоборот, обладать повышенной чувствительностью к ксенобиотикам [4]. Гены системы биотрансформации кодируют большую группу ферментов, участвующих в детоксикации ксенобиотиков и метаболизме лекарственных соединений. Процесс детоксикации условно разделяют на три фазы: фазу активации ксенобиотиков с образованием промежуточных метаболитов; фазу детоксикации, когда происходит превращение промежуточных метаболитов в растворимые в воде нетоксичные продукты, и фазу выведения.

Основными ферментами I фазы являются цитохромы P450, обуславливающие присоединение к ксенобиотикам новых или модифицирующих функциональных групп (–OH, –SH, –NH₂). Промежуточные метаболиты соединяются с эндогенными лигандами в процессе II фазы био-

трансформации, усиливая гидрофильную природу соединения, тем самым способствуя его выведению из организма. Образующиеся короткоживущие электрофильные метаболиты обладают токсическими свойствами [1].

Ко II фазе относятся гены семейства трансфераз: глутатион-S-трансферазы (GST), N-ацетил-трансферазы (NAT), UDF-глюкагон-сульфотрансферазы (UGT). Ферменты второй фазы обеспечивают трансформацию электрофильных метаболитов в водорастворимые нетоксичные соединения, которые выводятся из организма. Глутатион-S-трансферазы (GSTs) составляют группу ферментов, катализирующих детоксикацию широкого диапазона электрофильных субстратов и играющих существенную роль во II фазе биотрансформации ксенобиотиков. Детоксикация достигается соединением ксенобиотиков с глутатионом, который облегчает нейтрализацию их электрофильного центра группой –SH. Связанные ксенобиотики легче вывести с мочой или желчью непосредственно, или с последующими промежуточными стадиями процесса превращения, в котором участвуют N-ацетилаза и транспептидаза. Глутатион-S-трансферазы участвуют в защите клеток от цитотоксического эффекта активных форм кислорода, в том числе и в фето-плацентарной системе, где основной формой фермента является GSTP1 [6].

Данные литературы о влиянии полиморфизма генов системы биотрансформации на течение беременности и развитие ее осложнений противоречивы. Целью данной работы было исследовать частоту полиморфизма ряда генов первой фазы (цитохрома P-450 CYP1A1, алкогольдегидрогеназы ADH1B, альдегиддегидрогеназы ALDH2) и второй фазы системы детоксикации ксенобиотиков (глутатион-S-трансферазы GSTP1) у женщин с невынашиванием беременности в первом

триместре и угрозой прерывания беременности во втором триместре.

зиготное носительство полиморфизма, так и гомозиготное состояние.

Материал и методы исследования

Для молекулярно-генетического исследования использовали образцы ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови 37 женщин с невынашиванием беременности в первом триместре и 21 женщины с угрозой прерывания беременности во втором триместре. В контрольную группу вошли 91 женщина с нормально протекающей беременностью. Все женщины подписали информированное согласие об участии в исследовании.

Полиморфизмы Ile462Val (A2455G) гена цитохрома P-450 CYP1A1 (MIM *108330), Arg47His (rs122) гена алкогольдегидрогеназы ADH1B (MIM +103720), Glu487Lys гена альдегиддегидрогеназы ALDH (MIM +100650), I105V гена GSTP1 (MIM *134660) исследовали методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции. Анализ основан на одновременном проведении двух реакций амплификации с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Данный анализ позволяет выявлять как гетеро-

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 представлены частоты генотипов по исследуемым полиморфизмам генов системы биотрансформации у женщин с невынашиванием беременности первого триместра. Как видно из данных таблицы, полиморфизм гена цитохрома P-450 в гомозиготном состоянии не выявлен в обеих группах женщин. Большая часть женщин как в контрольной группе, так и с невынашиванием беременности являются гомозиготами по нормальной аллели генов первой фазы системы детоксикации ксенобиотиков. Доля гетерозигот по полиморфизму Ile462Val гена CYP1A1 не превышает 15 % (табл. 1).

Цитохром CYP1A1 активен по отношению к полициклическим ароматическим углеводам, этанолу, ацетону, ацетоацетату, ряду лекарств и биологически активных соединений, в том числе и эстрогенов [3]. Известно, что замена A2455G (Ile462Val) приводит к появлению «быстрой» формы фермента, что может обуславливать повышение концентрации промежуточных токсических продуктов в тканях организма.

Таблица 1

Частоты генотипов по исследуемым полиморфизмам генов системы детоксикации ксенобиотиков среди женщин с невынашиванием беременности первого триместра

Ген, полиморфизм	Контроль (n = 91)	Патология (n = 37)	OR (95 % ДИ)	χ^2
CYP1A1 Ile462Val				
Ile/Ile	78 (85,7 %)	35 (94,6 %)		2,01 P=0,37
Ile/Val	13 (14,3 %)	2 (5,4 %)		
Val/Val	0	0		
ALDH2 Glu487Lys				
Glu/Glu	91 (100 %)	31 (83,8 %)		15,48 P=0,0004
Glu/Lys	0	5 (13,5 %)	30,9 (1,7–575,7)	
Lys/Lys	0	1 (2,7 %)	7,5 (0,3–188,9)	
ADH1B Arg47His				
Arg/Arg	86 (94,5 %)	21 (56,8 %)		27,49 P=0,0
Arg/His	4 (4,4 %)	14 (37,8 %)	13,2 (3,9–44,1)	
His/His	1 (1,1 %)	2 (5,4 %)	5,14 (0,5–58,5)	
GSTP1 Ile105Val				
Ile/Ile	38 (41,8 %)	17 (45,9 %)		0,51 P=0,77
Ile/Val	43 (47,3 %)	15 (40,5 %)		
Val/Val	10 (10,9 %)	5 (13,5 %)	1,27 (0,4–3,49)	

Последние способны запускать цепь биохимических реакций, модулирующих гормональную активность. По некоторым данным литературы наличие полиморфных вариантов гена CYP1A1 ассоциировано с повышенным риском спонтанного прерывания беременности [7]. В то же время есть данные, отрицающие наличие такой ассоциации [5]. В нашем исследовании не выявлено отличий по частотам генотипов и аллелей гена CYP1A1 между сравниваемыми группами женщин.

Для генов ALDH2 и ADH1B выявлены статистически значимые отличия в частотах geno-

типов по исследуемому полиморфизму между контрольной группой женщин и группой женщин с невынашиванием беременности (табл. 1). У гетерозигот по полиморфизму Glu487Lys гена ALDH2 риск развития мультифакторной патологии возрастает в 30 раз. Гетерозиготы по полиморфизму Arg47His гена алкогольдегидрогеназы также характеризуются повышенным риском развития патологического процесса (OR=13,2). Для данных двух генов выявлены отличия и по частоте аллелей (рис. 1, 2). Частота аллели 487Lys гена ALDH2 в группе женщин с невынашиванием беременности первого триместра со-

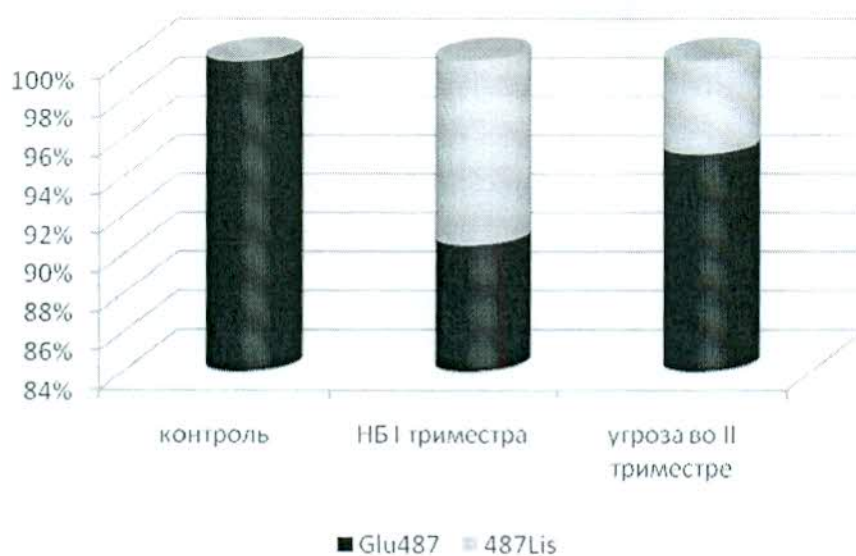


Рис. 1. Частота аллелей гена ALDH2 среди беременных женщин

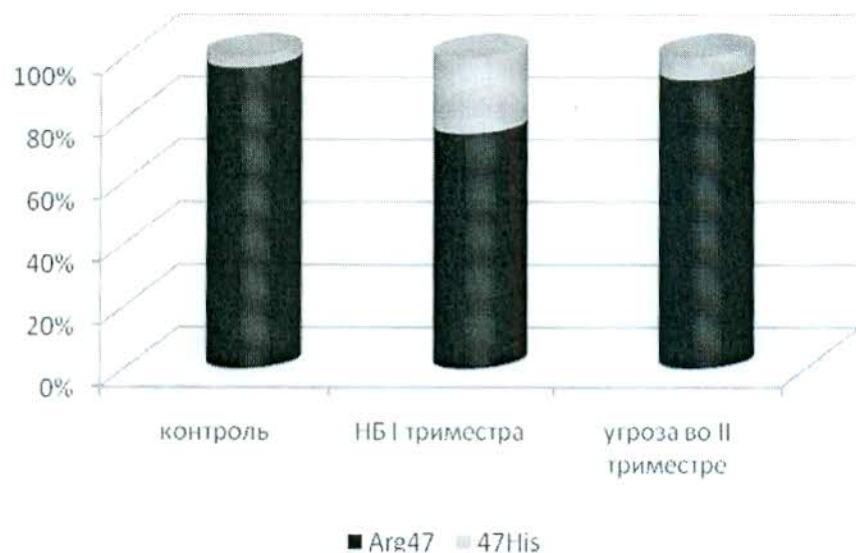


Рис. 2. Частота аллелей гена ADH1B среди беременных женщин

