

# Аналіз асоціації плацентарної дисфункції з поліморфізмом генів *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* та затримкою внутрішньоутробного розвитку у плодів

М.І. Римарчук<sup>1</sup>, З.І. Россоха<sup>3</sup>, С.П. Кир'яченко<sup>3</sup>, О.М. Макачук<sup>1</sup>, Н.Г. Горovenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет

<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>3</sup>ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ

Роль плаценти зумовлена реалізацією низки функціональних механізмів забезпечення росту і внутрішньоутробного розвитку плода. Глутатіон-S-трансферази беруть активну участь у знешкодженні продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та пероксидів ДНК, відновлюючи органічні гідроперекиси в спирти та сприяючи ізомеризації деяких стероїдів та простагландинів. Показано, що дисбаланс в системі ПОЛ-АОЗ (антиоксидантний захист) може бути наслідком зниження концентрації стероїдних гормонів, які також і опосередковано за рахунок зниження АОЗ впливають на патогенетичні ланки виникнення та прогресування плацентарної дисфункції (ПД). За наявності певних поліморфних варіантів *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* генів сімейства глутатіон-S-трансфераз проходить виснаження глутатіонзалежного АОЗ та пригнічення детоксикаційної функції плаценти. У дослідження було залучено 105 жінок: до основної групи увійшли 33 жінки з ПД без затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) у народжених ними дітей (І група) та 17 жінок з ПД та ЗВУР (ІІ група). Контрольну групу склали 55 жінок (ІІІ група), які народили здорових доношених дітей. Виявлено асоціацію генотипу *GSTM1 deletion* зі зростанням ризику розвитку ПД у вагітних (незалежно від недиференційованої дисплазії сполучної тканини) та асоціацію *GSTM1 allele* зі зниженням ризику розвитку ПД. Установлено, що ризик розвитку ПД та ПД зі ЗВУР за домінуючої моделі успадкування (*313AG* + *313GG* порівняно з *313AA*) достовірно зростає. Перспективними прогностичними моделями міжгенної взаємодії для оцінювання розвитку ПД передбачається аналіз варіантів генів *GSTM1*, *GSTP1*, а ПД зі ЗВУР – *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*. Сукупним аналізом комбінованого впливу декількох чинників виявлено, що перебіг вагітності у жінок з ПД, гестозом та генотипом *GSTM1 deletion* асоціюється зі значним зростанням ризику ЗВУР у плодів.

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

Роль плаценти зумовлена реалізацією низки функціональних механізмів забезпечення росту і розвитку внутрішньоутробного розвитку плода – гормональна функція та гормономодуляція, синтез біологічно активних речовин, антиоксидантна функція, виведення метаболітів, регуляція процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантний захист (АОЗ) [1, 2]. Глутатіон-S-трансферази беруть активну участь у знешкодженні продуктів ПОЛ та пероксидів ДНК, відновлюючи органічні гідроперекиси в спирти та сприяючи ізомеризації деяких стероїдів та простагландинів [3]. Відомо, що інтенсифікація ПОЛ пов'язана з поліморфізмом генів системи другої фази детоксикації, які проявляють на клітинному рівні антиоксидантну дію. Показано також, що дисбаланс в

системі ПОЛ-АОЗ може бути наслідком зниження концентрації стероїдних гормонів, які також і опосередковано за рахунок зниження АОЗ впливають на патогенетичні ланки виникнення та прогресування плацентарної дисфункції (ПД) [1–7]. Гени *GSTM1* та *GSTP1* експресуються безпосередньо в плаценті, а для гена *GSTT1* було показано значущий вплив на загальний стан АОЗ клітинного рівня [1, 4, 8]. За наявності певних поліморфних варіантів *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* генів сімейства глутатіон-S-трансфераз проходить виснаження глутатіонзалежного АОЗ та пригнічення детоксикаційної функції плаценти [1, 3, 6, 7], що призводить до прогресування ПД. У попередніх наших роботах були визначені асоціації між делеційними варіантами генів *GSTT1*, *GSTM1* та зростанням затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) у плодів [5], тому подальший аналіз із оцінюванням сукупного впливу ПД та генетичного поліморфізму є надзвичайно актуальним.

**Мета дослідження:** визначення асоціації ПД у жінок з різними поліморфними варіантами генів другої фази детоксикації (*GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*) та ЗВУР.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було залучено 105 жінок, з них 50 жінок склали основну групу та 55 жінок – групу порівняння. До основної групи увійшли 33 жінки з ПД без ЗВУР у народжених ними дітей (І група) та 17 жінок з ПД та ЗВУР (ІІ група). До групи порівняння увійшли 55 жінок (ІІІ група) зі збереженим репродуктивним статусом, які народили здорових доношених дітей. Матеріалом для дослідження була периферійна кров, яку забирали у стерильних умовах в моновети об'ємом 1,2 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти як антикоагулянта («Sarstedt», Німеччина). Поліморфізм генів *GSTT1*, *GSTM1* аналізували, використовуючи метод мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції, а для дослідження поліморфних варіантів *A313G* гена *GSTP1* – полімеразну ланцюгову реакцію з подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ). У обстежених пацієнток наявність продуктів ампліфікації генів *GSTT1* та *GSTM1* свідчила про наявність алеля в гетерозиготному стані або гомозиготному стані, гетерозиготний варіант наявності алеля не дискримінували, а генотип пацієнтів позначали як *GSTT1 allele* та *GSTM1 allele*. За відсутності продуктів ампліфікації відповідних генів *GSTT1* та *GSTM1* у гелі виявляли делецію в гомозиготному стані, і відповідно генотип пацієнток позначали як *GSTT1deletion* та *GSTM1 deletion* [8]. Продукти ампліфікації фрагментів *A313G* гена *GSTP1* підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеази рестрикції *Ako26* з подальшою візуалізацією у 2% агарозному гелі. Залежно від наявного сайту рестрикції в зразках та їх молекулярної маси у пацієнток виявляли три варіанти генотипів: *313AA*, *313AG*, *313GG* [5]. Для порівняння частоти ознак, що

Розподіл поліморфних варіантів генів *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* у групах порівняння

Групи досліджень	<i>GSTT1</i>		<i>GSTM1</i>		<i>GSTP1</i>		
	allele (%)	deletion (%)	allele (%)	deletion (%)	313AA (%)	313AG (%)	313GG (%)
I група (n=33)	78,79	21,21	48,48	51,52	39,39	48,48	12,12
II група (n=17)	70,59	29,41	17,65	82,35	23,53	47,06	29,41
I+II групи (n=50)	76,00	24,00	38,00	62,00	34,00	48,00	18,00
III група (n=55)	87,27	12,73	70,91	29,09	65,45	32,73	1,82

Таблиця 2

Статистично значущі комбінації поліморфних варіантів генів *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* в групах обстеження

Комбінації генотипів	Група I (n=33)		Група III (n=55)		Результати статистичного аналізу			
	n	%	n	%	$\chi^2$	p	OR	95%CI
<b><i>GSTT1 + GSTM1+GSTP1</i></b>								
<i>GSTT1</i> allele/313AA	12	36,36	36	65,45	5,92	0,015	0,30	0,12-0,74
<i>GSTT1</i> allele / <i>GSTM1</i> allele / 313AA	7	21,21	29	52,73	7,22	0,007	0,24	0,09-0,65
	Група II (n=17)		Група III (n=55)					
<b><i>GSTT1 + GSTM1</i></b>								
<i>GSTT1</i> allele/ <i>GSTM1</i> allele	1	5,88	32	58,18	12,28	0,001	0,04	0,01-0,36
<i>GSTT1</i> deletion/ <i>GSTM1</i> deletion	3	17,65	0	0,00	6,19	0,013		
<b><i>GSTT1 + GSTP1</i></b>								
<i>GSTT1</i> allele/313AA	3	17,65	36	65,45	10,11	0,001	0,11	0,03-0,44
<b><i>GSTM1+GSTP1</i></b>								
<i>GSTM1</i> allele/313AA	1	5,88	29	52,73	9,88	0,020	0,06	0,01-0,45
<i>GSTM1</i> deletion/313AG	7	41,18	8	14,55	4,09	0,043	4,11	1,21-13,9
<i>GSTM1</i> deletion/313GG	4	23,53	1	1,82	6,41	0,011	6,62	1,71-20,4
<b><i>GSTT1 + GSTM1+ GSTP1</i></b>								
<i>GSTT1</i> allele/ <i>GSTM1</i> allele/313AA	0	0,00	29	52,73	12,90	0,001		
<i>GSTT1</i> deletion / <i>GSTM1</i> deletion/313GG	3	17,65	0	0,00	6,19	0,020		

оцінювали у двох вибірках, був використаний стандартний критерій  $\chi^2$ . За наявності достовірних відмінностей між досліджуваними групами обраховували коефіцієнт співвідношення шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом, достовірним вважали рівень  $p < 0,05$ . Міжгенну взаємодію всіх досліджуваних генів визначали за допомогою статистичного методу бінарної логістичної регресії (SPSS ver17.0), а також програми мультифакторної просторової редукції (Multifactorial Dimensionality Reduction). Для оцінювання вірогідності ризику розвитку ПД на індивідуальному рівні був проведений дискримінаційний аналіз з побудовою ROC-кривих. Ефективність моделей оцінювали за величиною площі під кривою (ППК), враховуючи їхню чутливість та специфічність.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При груповому аналізі розподілу поліморфних варіантів генів у обстежених пацієнток було виявлено вірогідні відмінності у частотах досліджуваних генотипів: підвищення частоти *GSTM1* deletion –  $\chi^2=4,01$ ,  $p=0,045$ , OR=2,59 95%CI (1,06–6,35) у I групі та *GSTM1* allele в III групі –  $\chi^2=4,01$ ,  $p=0,045$ , OR=0,39 95%CI (0,16–0,95). Статистично значущої відмінності в частотах генотипів за геном *GSTT1* в I та III групі виявлено не було (табл. 1).

При аналізі II групи виявлено достовірні відмінності за *GSTM1* allele порівняно з результатами, що було одержано в III групі, а за геном *GSTT1* достовірних відмінностей виявлено не було, хоча спостерігалася тенденція до зниження частоти поширення *GSTT1* deletion в III групі. Спостерігалася

значуще підвищення *GSTM1* deletion –  $\chi^2=13,04$ ,  $p=0,001$ , OR=11,38; 95%CI (2,87–45,04) в групі II групі порівняно з групою III, а частота *GSTM1* allele –  $\chi^2=13,04$ ,  $p=0,001$ , OR=0,09; 95%CI (0,02–0,35) була знижена, що свідчить про його протективний ефект.

Варіант *GSTM1* deletion був значущо підвищеним в I+II групах порівняно з групою III –  $\chi^2=10,18$ ,  $p=0,001$ , OR=3,98; 95%CI (1,76–8,99), а *GSTM1* allele був знижений в даних групах –  $\chi^2=10,18$ ,  $p=0,001$ , OR=0,25; 95%CI (0,11–0,57). Статистично значущої різниці за геном *GSTT1* виявлено не було. Як видно з табл. 1, 82,35% жінок II групи мали *GSTM1* deletion, а у I групі його частота складала 51,52%. Отримані результати значуще відрізнялися, про що засвідчив показник співвідношення шансів (OR=4,39; 95%CI 1,06–18,20).

Представлені закономірності є цілком зрозумілими, бо материнське мікросередовище впливає на стан метаболічних процесів у ембріонів та плодів, а ферменти-ізомери *GSTM1*, що експресуються в плаценті, безпосередньо задіяні в антиоксидантній та детоксикавальній функції плаценти. В якості іншого важливого генетичного чинника як ПД, так і ЗВУР, за наявності ПД було проаналізовано поліморфізм *A313G* за геном *GSTP1* (табл. 1).

Ген *GSTP1*, за літературними даними, експресується в плаценті, а під час вагітності його продукція зростає. Стан активності фермента-ізомера *GSTP1* впливає на детоксикаційні та антиоксидантні процеси в плаценті [1, 7, 8]. Наше дослідження показало, що частота генотипу *313GG* за геном *GSTP1* (*A313G*) була підвищена при порівнянні II та III групи обстежених жінок ( $\chi^2=9,58$ ,  $p=0,002$ , OR=22,50; 95%CI – 2,40–210,57), а при порівнянні I та III групи відмінностей не

Таблиця 3

Моделі ген-генної взаємодії у розвитку ПД без ЗВУР

Число генів у моделі	Комбінації генів в прогностичній моделі	Відтворюваність моделі	Точність моделі, %
1	<i>GSTP1</i>	9/10	60,00
2*	<i>GSTM1/GSTP1</i>	10/10	65,45
3	<i>GSTM1/GSTT1/GSTP1</i>	10/10	57,58

Таблиця 4

Моделі ген-генної взаємодії у розвитку ПД зі ЗВУР

Число генів у моделі	Комбінації генів в прогностичній моделі	Відтворюваність моделі	Точність моделі, %
1	<i>GSTM1</i>	10/10	76,63
2	<i>GSTM1/GSTP1</i>	8/10	67,81
3*	<i>GSTT1/GSTM1/GSTP1</i>	10/10	82,51

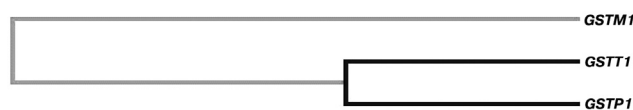
Примітка. \* – визначена найкраща модель ( $p < 0,001$ ) серед n-генних моделей.

виявлено. Як видно з табл. 1, у жінок I та II груп спостерігалася тенденція до підвищення частоти генотипу 313GG (12,12% та 29,41%) порівняно з жінками III групи (1,82%). Ураховуючи величину вибірок обстежених жінок, що могло впливати на відсутність значущих відмінностей, нами було проаналізовано частоту поширення генотипів сукупно в I та II групі порівняно з III групою. Проведений аналіз встановив ті самі відмінності, що було визначено при порівнянні результатів генетичного обстеження між жінками II та III груп. Генотип 313GG за геном *GSTP1* був асоційованим з розвитком ПД у обстежених жінок ( $\chi^2=6,19$ ,  $p=0,013$ ,  $OR=11,85$ ; 95%CI – 1,44–97,33), а за наявності генотипу 313AA ризик ПД знижувався ( $\chi^2=9,15$ ,  $p=0,002$ ,  $OR=0,27$ ; 95%CI – 0,12–0,61). Частота поширення генотипу 313GG у жінок II групи мала тенденцію до зростання, а частота генотипу 313AA – до зниження порівняно з жінками I групи.

При порівняльному аналізі всіх можливих комбінацій генотипів серед жінок обстежених груп нами було виявлено 10 значущих комбінацій генотипів (табл. 2), дві з яких було виявлено при зіставленні частоти поширення комбінацій генотипів у пацієток I групи порівняно з пацієтками III групи. У пацієток III групи була статистично значуще знижена частота поширення комбінацій генотипів – *GSTT1 allele/313AA*, *GSTT1 allele/GSTM1 allele/313AA* та відповідно з'ясовано, що наявність наведених генотипів знижувала ризик розвитку ПД та ПД зі ЗВУР (табл. 2).

Розподіл досліджених комбінацій генотипів у жінок I групи порівняно з жінками III групи мало статистично значущі відмінності за комбінаціями *GSTT1 allele / 313AA* *GSTT1 allele / GSTM1 allele / 313AA*, що свідчило про протективну дію. Серед комбінацій генотипів у жінок II групи порівняно з жінками III групи також були статистичні відмінності. Установлено, що у жінок II групи була достовірно знижена частота поширення комбінацій генотипів досліджених генів – *GSTT1 allele/GSTM1 allele*, *GSTT1 allele/313AAGSTP1*, *GSTM1 allele/313AAGSTP1*, *GSTT1 allele/GSTM1 allele/313AAGSTP1*, для цих генотипів визначено протективний ефект – зниження ризику розвитку патологічних станів, що вивчаються. У II групі спостереження було встановлено підвищений ризик розвитку ПД зі ЗВУР за наявності комбінацій – *GSTM1 deletion/313AG* ( $OR=4,11$ ), *GSTM1 deletion/313GG* ( $OR=6,62$ ), а комбінації *GSTT1 deletion/GSTM1 deletion* та *GSTT1 deletion/GSTM1 deletion/313GG* в III групі взагалі не зустрічалась.

Наступним кроком нашого дослідження було за допомогою програми MDR 2.0 оцінити роль міжгенної взаємодії у виникненні ПД та ПД зі ЗВУР в обстежених жінок. У табл. 3 наведено результати порівняння I та III групи, за якими



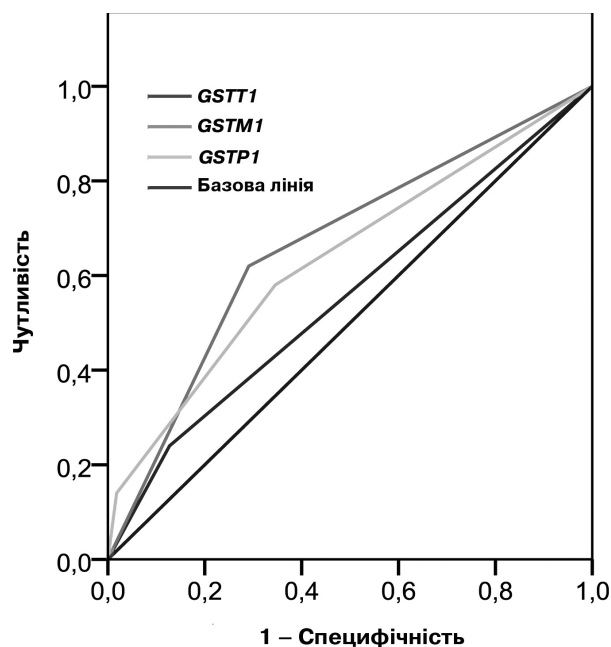
Примітка: сірий, чорний кольори – демонструють незалежні ефекти при взаємодії генів

Мал. 1. Дендрограма міжгенної взаємодії у жінок без ЗВУР



Примітка: сірий колір – демонструє незалежний ефект при взаємодії генів, чорний колір – посилення міжгенної взаємодії

Мал. 2. Дендрограма міжгенної взаємодії у жінок з ЗВУР



Мал. 3. ROC-криві з передбаченням генетичного впливу

міжгенна взаємодія мала вплив на виникнення ПД з прогностичною цінністю – 65,45% ( $p < 0,05$ ).

За найкращою прогностичною моделлю, отриманою при даному порівнянні, для прогнозування ПД без ЗВУР не-

Результати оцінювання ролі досліджуваних генів у розвитку ПД

Поліморфізм	B	S.E.	df	Sig.	Exp(B)	95% CI for EXP(B)	
						Lower	Upper
<i>GSTT1</i> deletion	1,432	0,658	1	0,030	4,188	1,153	15,220
<i>GSTM1</i> deletion	1,639	0,515	1	0,001	5,151	1,877	14,142
<i>313AG GSTP1</i>	-0,187	0,535	1	0,727	0,830	0,291	2,366
<i>313GG GSTP1</i>	2,331	1,150	1	0,043	10,291	1,080	98,012
Константа	-1,168	0,355	1	0,001	0,311		

Примітка: B – коефіцієнт регресії; S.E. – стандартна помилка; Exp (B) – відношення шансів; 95%CI for EXP(B) – довірчий інтервал; lower, upper – нижній та верхній інтервали довірчого інтервалу; df – ступінь свободи.

Таблиця 6

Площі під кривими з 95% довірчими інтервалами досліджуваних груп

Гени	Площа	Статистичне значення (p)	95% довірчі інтервали	
			Нижній	Верхній
<i>GSTT1</i>	0,556	0,032	0,446	0,667
<i>GSTM1</i>	0,665	0,004	0,559	0,770
<i>GSTP1</i>	0,636	0,016	0,529	0,743

обхідно проводити дослідження поліморфізму генів *GSTM1* та *GSTP1*. А як видно з мал. 1, для цих генів виявлено незалежний зв'язок.

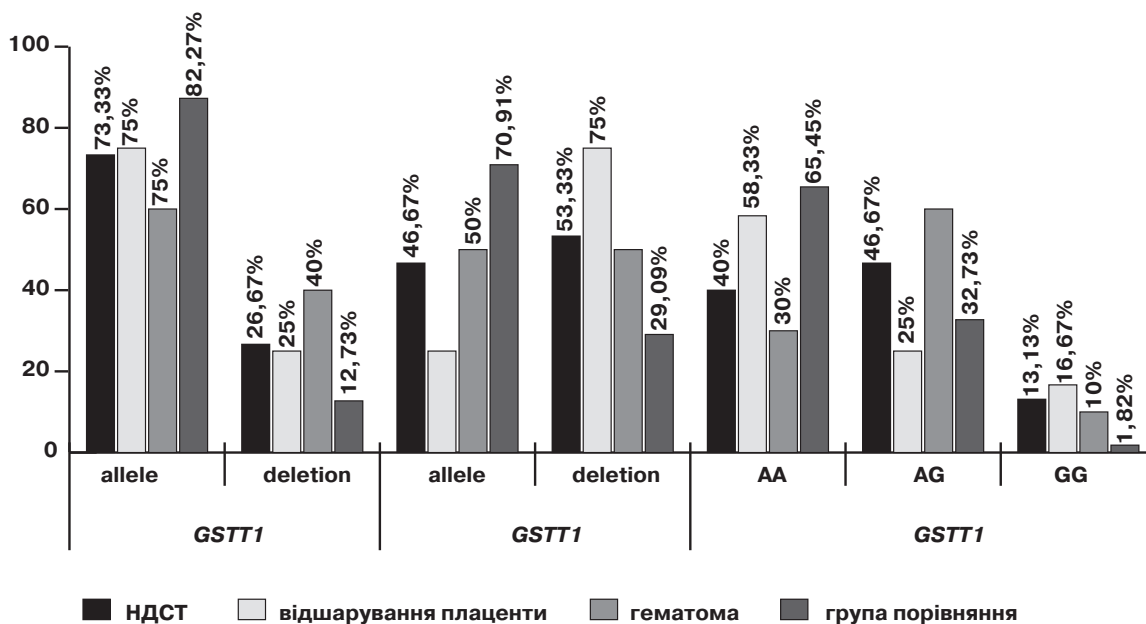
При аналізі міжгенної взаємодії у II групі порівняно з III групою також спостерігалися достовірно значущі відмінності та була виявлена достовірна ( $p < 0,001$ ) прогностична модель ризику ПД зі ЗВУР у плодів передбачала аналіз поліморфних варіантів усіх досліджених генів – *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*.

На мал. 2 представлено дендрограму міжгенної взаємодії у групі II в порівнянні з групою III. Для генів *GSTT1* та *GSTP1* визначено синергійний зв'язок зі зростанням їх показників ентропії (на 7,50%).

Отримані результати щодо значущого впливу поліморфізму генів *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* на розвиток ПД та прояву ЗВУР на тлі ПД було проаналізовано сукупно з

іншими екзогенними чинниками ризику, анамнестичними даними та клініко-лабораторними показниками, що визначалися протягом вагітності. Серед екзогенних чинників ризику, окрім загальноприйнятих, досліджували вплив наявних у пацієнок I та II групи: недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ), передчасного відшарування плаценти з ретроплацентарними та ретрохоріальними гематомами. Аналіз сукупного впливу чинників проводили методом бінарної логістичної регресії. Прогностична достовірна модель була отримана нами для досліджуваних генів. Результати логістичної регресії щодо оцінювання ролі досліджуваних генів у розвитку ПД, отриманої за допомогою програми SPSS 17,0 наведені у табл. 5.

Для оцінювання вірогідності ризику розвитку ПД на індивідуальному рівні був проведений дискримінантний аналіз із використанням ROC-кривих. Ефективність



Мал. 4. Розподіл поліморфних варіантів досліджуваних генів у жінок з порушеннями перебігу вагітності на фоні ПД та групи порівняння

досліджуваних моделей оцінювали за величиною площі під кривою (ППК), враховуючи їхню чутливість та специфічність (мал. 3). Чим ближче ППК досліджуваного гена до одиниці, тим вища його ефективність. Якщо ППК дорівнює 0,5 та менше, – дана модель свідчить про відсутність дискримінаційних властивостей даного гена, в нашому випадку це ген *GSTT1* (ППК=0,556). Найбільшими були ППК для генів *GSTM1* та *GSTP1* (табл. 5), що свідчить про дискримінувальну потужність даних генів.

Єдиним чинником ризику, для якого було визначено сукупний вплив з геном *GSTM1*, є гестоз вагітних. У I групі гестоз вагітних було діагностовано у 15 із 33 (45,45%) жінок, а у II групі – у 10 із 17 (58,82%) жінок. У жінок II групи у 8 разів підвищена частота генотипу *GSTM1 deletion* порівняно з жінками I групи за наявності гестозу ( $\chi^2=5,24$ ,  $p=0,022$ ,  $OR=8,00$ ; 95%CI – 1,21–52,7). Враховуючи, що вагітні II групи народили дітей зі ЗВУР, можна зробити висновок, що перебіг вагітності у жінок з ПД, гестозом та генотипом *GSTM1 deletion* асоціюється зі зростанням ризику ЗВУР у плодів більше ніж у 5 разів.

Даний результат свідчить про шляхи реалізації несприятливого впливу генетичного чинника та можливості профілактики, які полягають у розробленні особливих підходів до спостереження жінок із генотипом *GSTM1 deletion* та обов'язковій профілактиці у них ПД та гестозів.

Ураховуючи клінічні особливості перебігу вагітності у жінок I та II групи, у них було оцінено сукупний вплив ПД та досліджуваних генів на передчасне відшарування плаценти і розвиток ретроплацентарних і ретрохоріальних гематом.

Порівняльний аналіз загальної групи жінок з ПД та діагностованим НДСТ з III групою показав достовірні відмінності за генами *GSTM1*, *GSTT1* (мал. 4). Жінки з НДСТ частіше мали генотип *GSTM1 deletion* ( $\chi^2=4,86$ ,  $p=0,028$ ,  $OR=2,79$ ; 95%CI – 1,11–7,02), тоді як у жінок групи порівняння переважала наявність генотипу *GSTM1 allele* ( $\chi^2=4,86$ ,  $p=0,028$ ,  $OR=0,36$ ; 95%CI – 0,14–0,90). Для виявлення комбінованого впливу поліморфізму *A313G* гена *GSTP1* та НДСТ на розвиток ПД нами було досліджено інформаційну спроможність та достовірність різних моделей успадкування. Проведений аналіз встановив асоціацію домінантної моделі з розвитком ПД за наявності НДСТ у вагітних ( $p=0,030$ ,  $OR=2,84$ ; 95%CI – 1,15–7,28). Отже, нами було визначено сукупний вплив НДСТ та генетичного поліморфізму на розвиток ПД.

Подібний розподіл спостерігався також у жінок загальної групи, що мали передчасне відшарування плаценти на фоні наявності ПД. Жінки з передчасним відшаруванням плаценти частіше мали генотип *GSTM1 deletion* ( $\chi^2=8,88$ ,  $p=0,003$ ;  $OR=7,31$ ; 95%CI – 1,75–30,57), тоді як у жінок III групи переважала наявність генотипу *GSTM1 allele* ( $\chi^2=8,88$ ,  $p=0,003$ ;  $OR=0,14$ ; 95%CI – 0,03–0,57). Також було виявлено достовірний вплив гена *GSTT1* на розвиток гематом, а саме генотипу *GSTT1 deletion* ( $\chi^2=4,48$ ,  $p=0,034$ ;  $OR=4,57$ ; 95%CI – 1,03–20,35) та протективну дію генотипу *GSTT1 allele* до розвитку даного стану ( $\chi^2=4,48$ ,  $p=0,034$ ,  $OR=0,22$ ; 95%CI – 0,05–0,97). На розвиток гематом також достовірно впливав ген *GSTP1*. Генотип *313AA* за геном *GSTP1* мав протективну дію до розвитку гематом ( $\chi^2=4,43$   $p=0,035$ ,  $OR=0,23$ ; 95%CI – 0,05–0,98), а наявність G-алеля (*313AG+313GG*) підвищувала ризик розвитку гематом ( $\chi^2=4,45$   $p=0,035$ ;  $OR=4,42$  – 1,1–22,38) у жінок з ПД протягом вагітності. Досліджувана група генів системи *GSTs* не впливала у нашому дослідженні на ризик розвитку анемії у вагітних.

Проведений аналіз генетичного поліморфізму у обстежених жінок та його зіставлення з результатами, отриманими у жінок групи порівняння, сприяло встановленню важливих особливостей.

## ВИСНОВКИ

1. Виявлено асоціацію генотипу *GSTM1 deletion* зі зростанням ризику розвитку плацентарної дисфункції (ПД) у вагітних жінок (незалежно від недиференційованої дисплазії сполучної тканини) та асоціацію *GSTM1 allele* із зниженням ризику розвитку ПД. Наявність генотипу *GSTM1 deletion* у матерів є фактором ризику затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) у плодів за наявності клінічних ознак ПД, а за наявності генотипу *GSTM1 allele* ризик ЗВУР у плодів зменшується незважаючи на наявність ПД. Ризик розвитку ПД та ПД зі ЗВУР за домінантної моделі успадкування (*313AG + 313GG* порівняно з *313AA*) достовірно зростає, ризик ПД зі ЗВУР у плодів достовірно був асоційованим з генотипом *313GG* за геном *GSTP1*.

2. Комбінації генотипів *GSTT1 allele*, *GSTM1 allele*, *313AA* за генами *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* достовірно знижують ризик ПД та ЗВУР на фоні ПД. Перспективними прогностичними моделями міжгенної взаємодії для оцінювання розвитку ПД передбачається аналіз варіантів генів *GSTM1*, *GSTP1*, а ПД зі ЗВУР – *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*. Зростання або зниження ризику передчасного відшарування плаценти у жінок з ПД асоціюється з поліморфними варіантами за геном *GSTM1*, а ретрохоріальної чи ретроплацентарної гематоми – з поліморфними варіантами за генами *GSTT1*, *GSTP1*.

3. Сукупним аналізом комбінованого впливу декількох чинників виявлено, що перебіг вагітності у жінок з ПД, гестозом та генотипом *GSTM1 deletion* асоціюється із значним зростанням ризику ЗВУР у плодів.

## Анализ ассоциации плацентарной дисфункции с полиморфизмом генов *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* и задержкой внутриутробного развития плодов М.И. Римарчук, З.И. Россоха, С.П. Кирияченко, О.М. Макаруч, Н.Г. Горovenko

Роль плаценти обусловлена реализацией ряда функциональных механизмов обеспечения роста и внутриутробного развития плода. Глутатион-S-трансферазы принимают активное участие в обезвреживании продуктов ПОЛ и пероксидов ДНК, восстанавливая органические гидроперекиси в спирты и способствуют изомеризации некоторых стероидов и простагландинов. Показано, что дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ может быть следствием снижения концентрации стероидных гормонов, которые также косвенно, за счет снижения АОЗ, влияют на патогенетические звенья возникновения и прогрессирования плацентарной дисфункции. При наличии определенных полиморфных вариантов *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* генов семейства глутатион-S-трансфераз происходит истощение глутатион-зависимой АОЗ и угнетение детоксикационной функции плаценты. В исследование было вовлечено 105 женщин: в основную группу вошли 33 женщины с ПД без ЗВУР у рожденных ими детей (I группа) и 17 женщин с ПД и ЗВУР (II группа). Контрольную группу составили 55 женщин (III группа), родивших здоровых доношенных детей. Обнаружено ассоциацию генотипа *GSTM1 deletion* с ростом риска развития ПД у беременных женщин (независимо от недиференцированной дисплазии соединительной ткани) и ассоциацию *GSTM1 allele* со снижением риска развития ПД. Установлено, что риск развития ПД и ПД со ЗВУР при доминантной модели наследования (*313AG + 313GG* по сравнению с *313AA*) достоверно возрастал. Перспективными прогностическими моделями межгенного взаимодействия для оценки развития ПД предусматривается анализ вариантов генов *GSTM1*, *GSTP1*, а ПД со ЗВУР – *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*. Совокупным анализом комбинированного воздействия нескольких факторов обнаружено, что течение беременности у женщин с ПД, гестозом и генотипом *GSTM1 deletion* ассоциируется со значительным увеличением риска ЗВУР у плодов.

**Ключевые слова:** плацентарная дисфункция, полиморфизм генов *GST*, задержка внутриутробного развития.

**Analysis of the Association of Placental Dysfunction with *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* Gene Polymorphism and Intrauterine Growth Retardation**

**M.I. Rymarchuk, Z.I. Rossokha, S.P. Kyriachenko, O.M. Makarchuk, N.H. Horovenko**

The role of placenta is related to the realization of a number of functional mechanisms of fetal growth and intrauterine development. Glutathione S-transferases are actively involved in the neutralization of lipid peroxidation products and peroxides of DNA, reducing organic hydroperoxides to alcohols and contributing to the isomerization of certain steroids and prostaglandins. The research shows that a disbalance in the system of lipid peroxidation – antioxidant protection can be the result of a decreased concentration of steroid hormones, which indirectly, by reducing the antioxidant protection, influence the pathogenetic elements of development and progression of placental dysfunction. In case of certain polymorphisms of glutathione S-transferase genes (*GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*), one observes exhaustion of the glutathione-dependent antioxidant protection and inhibition of the detoxifying function of the placenta. The research involved 105 women: the basic group included 33 women with placental dysfunction but without intrauterine growth retardation in their babies

(Group I) and 17 women with placental dysfunction and intrauterine growth retardation (Group II). The reference group included 55 women (Group III) who had given birth to healthy full-term infants. We have identified association of the *GSTM1deletion* genotype with an increased risk of development of placental dysfunction in pregnant women (regardless of UCTD) and association of the *GSTM1* allele with a decreased risk of development of placental dysfunction. It has been established that the risk of development of placental dysfunction and placental dysfunction with intrauterine growth retardation increases credibly with the dominant inheritance pattern (*313AG* + *313GG* in comparison to *313AA*). The promising prognostication models of intergenic interaction for the assessment of the development of placental dysfunction imply the analysis of *GSTM1* and *GSTP1* gene polymorphisms and for the assessment of the development of placental dysfunction with intrauterine growth retardation – of *GSTT1*, *GSTM1* and *GSTP1*. Using the aggregate analysis of combined influence of several factors, we have found out that the course of pregnancy in women with placental dysfunction, gestosis and the *GSTM1* deletion genotype is associated with a significant increase in the risk of intrauterine growth retardation.

**Key words:** placental dysfunction, GST gene polymorphism, intrauterine growth retardation.

**Сведения об авторах**

**Римарчук Марьяна Ивановна** – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2. E-mail: mariyana@meta.ua

**Россоха Зоя Ивановна** – ГУ «Референс-центр по молекулярной диагностики МЗ Украины», 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Кирьяченко Светлана Петровна** – ГУ «Референс-центр по молекулярной диагностики МЗ Украины», 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Макарчук Оксана Михайловна** – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 75018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2

**Горовенко Наталья Григорьевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Agarwal A. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review / A. Agarwal, A. Aponte-Mellado, B.J. Premkumar, A. Shaman, S. Gupta // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2012. – N 10 (49) <http://www.rbej.com/content/10/1/49>
2. Dusinska M. Glutathione-S-transferases polymorphisms influence the level of oxidative DNA damage and antioxidant protection in humans / M. Dusinska, A. Ficek, A. Horská // *Mutat. Res.* – 2001. – Vol. 10. – P. 47–55.
3. Fetisova I., Mezinskij S., Chasha T. (2014) Polimorfizm genov sistemy detoksikacii [Polymorphism of genes of detoxification system]. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*, Vol. 19 – N 4 – P. 50–59.
4. Gorovenko N.G. The role of genetic determinant in the development of severe perinatal asphyxia / N.G. Gorovenko, Z.I. Rossokha, S.V. Podolskaya, V.I. Pokhylyk, G.A. Lundberg // *Cytology and Genetics* – 2010. – N 5. – P. 41–46.
5. Gorovenko N.G., Shunjo E.E., Rossokha Z.I., Kovaljova O.M., Pokhylyk V.I. (2010) Analiz vnesku polimorfnykh variantiv gheniv GSTT1, GSTM1, GSTP1 u rozvytok krytychnykh staniv ta orghannykh dysfunkcij u nedonoshenykh novonarodzhenykh z nyzjkoju masoju tila (2010) // *Zdorov'ja zhinky* – 2010. – N 5 (51). – S. 176–179.
6. Gundacker C. The role of the placenta in fetal exposure to heavy metals / C. Gundacker, M. Hengstschlager // *Wien Med Wochenschr.* – 2012, Vol. 162 (9–10). – P. 201–206.
7. Mates J. Antioxidant enzyme and human diseases / J. Mates, C. Peres-Gomez, I. Nunez de Casrto // *Clin. Biochem.* – 1999. – Vol. 32. – P. 595–603.
8. Rossoha Z. (2007) Rol' genetichnih ta seredovishhnih faktoriv u rozvitku patologichnih staniv na rannih etapah ontogenezu. (PhD Thesis) Kiev (in Ukrainian).

Статья поступила в редакцию 03.12.2015