

Поліморфізми генів біотрансформації ксенобіотиків і гена множинної лікарської стійкості у жінок з безпліддям та захворюваннями печінки

О.І. Жданович¹, Т.В. Коломійченко², О.Г. Бойчук²

¹Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: дослідити поліморфні варіанти генів біотрансформації ксенобіотиків і гена множинної лікарської стійкості у жінок з безпліддям та порушеннями гепатобіліарної системи.

Матеріали та методи. Досліджено 18 жінок з безпліддям: 8 жінок з функціональними порушеннями гепатобіліарної системи, 10 жінок без таких порушень. Проведено молекулярно-генетичне дослідження поліморфних варіантів гена множинної лікарської стійкості MDR1 (C3435T), генів ізоферментів цитохрому P450 Cyp2C19*2 (G681A), Cyp2D6*4 (G1846A) та генів сімейства глутатіон-S-трансфераз (GSTT1, GSTM1, GSTP1).

Результати. Установлено підвищення частоти несприятливих варіантів поліморфізмів генів біотрансформації ксенобіотиків (I фази – ізоферментів цитохрому P450 Cyp2C19*2 та Cyp2D6*4, II фази – сімейства глутатіон-S-трансфераз GSTT1, GSTM1, GSTP1) і гена множинної лікарської стійкості MDR1 у жінок з безпліддям та функціональними порушеннями гепатобіліарної системи, що свідчить про потенційно можливі порушення біодоступності, токсичності лікарських препаратів або неефективності їх рекомендованих дозувань, виникнення ускладнень терапії, ослаблення захисту клітин від пошкоджувальної дії метаболітів і вільних радикалів, аутоксичності, що у сукупності призводить до розвитку різноманітних патологічних станів, зокрема при вагітності, впливає на ускладнення проведення програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), їхню ефективність та акушерські і перинатальні наслідки.

Заключення. Оцінка генотипу жінки дозволить виявити потенційні ризики застосування програм ДРТ, своєчасно провести необхідну підготовку, профілактику та корекцію відповідних порушень.

Ключові слова: безпліддя, гепатобіліарні порушення, гени біотрансформації ксенобіотиків, ген множинної лікарської стійкості, поліморфізм генів.

Генетичною основою схильності індивіду до захворювання є полігенна система, яка складається з багатьох генетичних локусів, які діють як синергічно, так і антагоністично. Роль кожного гена в патогенезі захворювання може бути різною, тому пошуки поєднаних молекулярно-генетичних маркерів є важливим напрямком у вивченні спадкової схильності до захворювань.

Генами, що можуть мати значення в ефективності програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), виникненні акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з безпліддям та патологією гепатобіліарної системи можуть бути, на нашу думку, генетичні поліморфізми ферментів біотрансформації ксенобіотиків та ген множинної лікарської стійкості MDR1 (Multidrug resistance 1, OMIM*171050).

Медицина на сучасному етапі широко застосовує численні фармакохімічні препарати, які є ксенобіотиками і, крім ліку-

вального ефекту, чинять низку побічних дій, сенсibiliзують організм і здатні кумулюватися. Останнім часом ця проблема широко вивчається і перебуває у центрі уваги суспільства. Печінка відіграє головну роль у метаболізмі і виведенні з організму ліків і токсинів. Цим пояснюється той факт, що ліки вражають печінку більш часто, ніж інші органи [1].

Метаболізм ліків у печінці і його індивідуальні особливості є результатом взаємодії 3 основних факторів: ліки (клас лікарського засобу, доза, тривалість застосування), факторів господаря (насамперед, генетичних) і низку зовнішніх факторів. До теперішнього часу ідентифіковано цілу низку поліморфізмів генів, що кодують ферменти і транспортні білки, які визначають індивідуальні особливості метаболізму ліків [2].

Токсичні речовини мають загальнотоксичну дію, зокрема, відзначено значний шкідливий вплив на репродуктивну систему [3].

Ферменти системи біотрансформації ксенобіотиків беруть участь у метаболізмі токсичних речовин навколишнього середовища, лікарських препаратів, медіаторів алергічного запалення, простагландинів, а також вільних радикалів.

Перша фаза детоксикації ксенобіотиків здійснюється головним чином ізоферментами сімейства цитохрому P450 (CYP-450), серед яких в біотрансформації речовин центральне місце посідають CYP 1A1, CYP 2A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP3A4, CYP 3A5. Дослідження останніх років свідчать, що функціональна активність ферментів системи детоксикації ксенобіотиків впливає на чутливість організму до дії негативних факторів навколишнього середовища і часто асоційована з ризиком розвитку цілої низки захворювань [4].

Крім того, наводяться дані про участь цілої низки сімейств CYP-450 у процесах метаболізму і біосинтезу естрогенів і гестагенів [5]. Інгібування активності відповідних ізоферментів CYP-450, може суттєво порушувати печінковий метаболізм естрогенів і гестагенів, призводячи до різкого зростання їх концентрації в крові і посилення небажаних ефектів, що має особливе значення при застосуванні програм ДРТ.

Генетично запрограмована система виведення ксенобіотиків робить унікальними адаптаційні можливості кожної людини, її стійкість до пошкоджувальних факторів навколишнього середовища. Гени, що контролюють синтез цих ферментів, характеризуються значним популяційним поліморфізмом.

Ізофермент цитохрому P450 2C19 (CYP2C19) відіграє важливу роль у метаболізмі великої кількості ксенобіотиків, в детоксикації або інактивації потенційних канцерогенів, активації деяких екологічних проканцерогенів та формуванні функціонально активних ДНК-зв'язувальних метаболітів [6].

Швидкість процесів біотрансформації в організмі генетично детермінована, I фаза цих процесів контролюється ізоферментами цитохрому P450. Наявність певних алелів може призводити до синтезу ензимів зі зміненою активністю, що може бути причиною змін в швидкості метаболізму субстра-

Характеристика обстежених жінок, абс. число (%)

Показник	Група жінок	
	1-а, n=8	2-а, n=10
Вік, років до 30	1 (12,5)	2 (20,0)
30-40	5 (62,5)	7 (70,0)
40 і більше	2 (25,0)	1 (10,0)
Тривалість безпліддя до 5 років	5 (62,5)	5 (50,0)

ту. Кілька досліджень показали зв'язок між поліморфізмом гена CYP2C19 і активністю ферменту.

Ген CYP2C19 (OMIM*124020) локалізований на хромосомі 10q23.33. Аallelний варіант CYP2C19*2 (rs4244285), який в літературі ще позначається як CYP2C19m1, утворюється при заміні гуаніну (G) на аденін (A) в позиції 681 екзону 5 (CYP2C19*1 – G681) і створює аберантний сайт сплайсингу.

Ізофермент CYP2D6 відповідає за обмін речовин близько 25% від часто призначуваних лікарських препаратів. Його діяльність варіюється від повного дефіциту до надмірної активності, що потенційно може призвести до токсичності лікарських засобів або терапевтичної неефективності рекомендованих дозувань препаратів. Клінічним наслідком поліморфізму CYP2D6 може бути виникнення побічних реакцій або змінені відповіді на препарати [7].

У різних людей активність цього ферменту може сильно варіювати. Це пов'язано з тим, що ген CYP2D6, який розташовується в області довгого плеча 13.1 хромосоми 22 є високполіморфним: описано понад 70 його аallelних варіантів.

Найбільш клінічно значущими є мутантні аалелі CYP2D6*3 і CYP2D6*4, позаяк вони, не маючи ферментативної активності, відповідальні за формування у людини фенотипу «повільний метаболізатор», що характеризується сповільненням кліренсу лікарських препаратів і зміною відповіді організму на дію цих речовин [8].

Аallel CYP2D6*4 виникає як результат однонуклеотидної заміни G1846A у місці з'єднання інтрону 3 і екзону 4, яка призвела до порушення сплайсингу. У результаті утворюється білок, що містить 181 амінокислотний залишок замість 497, що призводить до повної втрати функції ферменту. Частота аалелі CYP2D6*4 в європейських популяціях досить висока і варіює від 20% до 25% [9].

Ферменти сімейства глутатіон-S-трансферази (GST) відповідальні за другу фазу метаболізму ксенобіотиків. У людини виділяють кілька класів глутатіон-S-трансфераз: alpha (A), kappa (K), mu (M), omega (O), pi (P), theta (T) і мікросомальні. Ці ферменти каталізують реакцію кон'югації окисненого глутатіону через сульфгідрильні групи з електрофільними центрами ксенобіотиків або їх метаболітів, що утворились у I фазі біотрансформації, залучаючись до захисту організму проти шкідливих екзогенних субстратів, таких, як канцерогени, лікарські препарати та токсини навколишнього середовища, а також продуктів ендогенного походження [10].

Гени GSTT1, GSTM1, GSTP1 характеризуються значним популяційним поліморфізмом. Найбільш частими поліморфними варіантами для генів GSTT1 і GSTM1 є великі делеції, які асоційовані з відсутністю ферментативної активності, що робить носіїв таких аалелей більш чутливими до несприятливих екзогенних впливів [11].

Серед подружніх пар зі звичним невиношуванням вагітності ранніх строків підвищена частка гомозигот по нульовому аллелю гена GSTT1 (у жінок – 40%). Підвищення частоти делеції гена глутатіон-S-трансферази M1 виявлено у пацієнток зі спонтанними викиднями. Ризик несприятливого результату вагітності підвищений в 3 рази у жінок, гомозиготних за нульовим аллелем цього гена, у яких інактивація ксенобіотиків відбувається особливо повільно. Встановлена достовірна асоціація

звичного невиношування вагітності, з наявністю функціонально ослаблених аалелей трьох найбільш досліджених генів II фази детоксикації ксенобіотиків GSTM1, GSTT1 і GSTP1 [12].

Визначена потенційна роль поліморфізмів генів GST у розвитку захворювань печінки.

Гени, що кодуують mu (M) клас ферментів, організовані в генний кластер, розташований в ділянці короткого плеча першої хромосоми (1 р 13.3). Ген GSTM1 протяжністю в 6 т.п.н. складається з 8 екзонів і 7 інтронів, експресується в печінці і клітинах крові. Ген GSTT1 розташовується в ділянці 22q1.2, займає близько 8 т.п.н. і складається з 5 екзонів і 4 інтронів. Частота зустрічальності делеції гена GSTT1 в популяції європейців 16–25%, гена GSTM1 – 40–45% [11].

Ген GSTP1 кодує амінокислотну послідовність ферменту pi-1 GST, яка міститься в еритроцитах. Його продукт є основною ізоформою, яка експресується в репродуктивному тракті і плаценті [13]. За наявності функціонально ослабленого генотипу інактивація ксенобіотиків в плаценті відбувається особливо повільно, несприятливий вплив токсичних метаболітів на організм може істотно збільшувати ризик виникнення плацентарної недостатності і, як наслідок, затримки розвитку плода [12].

Ген GSTP1 локалізований на хромосомі 11 (11q13), бере участь у процесах детоксикації широкого спектра електрофільних сполук, а також задіяний у регулюванні клітинної проліферації та апоптозу. Деякі стероїдні гормони також є субстратами GSTP1. Поліморфізм A313G гена GSTP1 за однією нуклеотидом у 105-му кодоні (5-й екзон) є результатом заміщення нуклеотиду аденіну (A) гуаніном (G), що призводить до заміни амінокислоти ізолейцину валіном (Ile>Val).

Ген MDR1, що локалізований на хромосомі 7 (7q21.1), кодує глікопротеїн P (P-gr) – АТФ-залежний транспортер. Доведено, що поліморфізм C3435T (rs1045642) у 26-му екзоні має вплив на експресію P-gr: для C3435C-гомозигот характерним є високий, для T3435T-гомозигот – низький, а для гетерозигот C3435T – проміжний рівень експресії P-gr.

Дія P-gr спрямована на регуляцію швидкості входження певних речовин, у тому числі лікарських засобів, та їх виведення з клітини, і таким чином визначає біодоступність багатьох препаратів. У плаценті глікопротеїн P виявляється на клітинах мікроворсинок синцитіотрофобласту і деяких макрофагах, причому його рівень залежить від триместру вагітності (зменшується до III триместру) [14, 15]. Порушення функції P-gr може призводити до розвитку автоінтоксикації, що в свою чергу, може впливати на розвиток різних патологічних станів, зокрема плацентарної недостатності та акушерської і перинатальної патології.

Отже, дані відносно впливу генів біотрансформації ксенобіотиків і гена множинної лікарської стійкості на розвиток патології печінки та репродуктивної системи жінки поодинокі та суперечливі, а відомостей щодо асоціації їх поліморфізмів з безпліддям на тлі печінкових розладів та ефективністю і наслідками застосування програм ДРТ у таких жінок нами не виявлено.

Мета дослідження: визначити поліморфні варіанти генів біотрансформації ксенобіотиків і гена множинної лікарської стійкості у жінок з безпліддям та порушеннями гепатобілярної системи.

Частоти генотипів генів біотрансформації ксенобіотиків і гена множинної лікарської стійкості в досліджуваних групах, абс. число (%)

Поліморфізм	Генотип	1-а, n=8	2-а, n=10
G681A гена <i>Cyp2C19*2</i>	GG	3 (37,5)	6 (60,0)
	GA	5 (62,5)	4 (40,0)
	AA	-	-
G1846A гена <i>Cyp2D6*4</i>	GG	2 (25,0)	6 (60,0)
	GA	6 (75,0)	4 (40,0)
	AA	-	-
Делеція гена <i>GSTT1</i>	алель	6 (75,0)	10 (100,0)
	делеція	2 (25,0)	-
Делеція гена <i>GSTM1</i>	алель	4 (50,0)	8 (80,0)
	делеція	4 (50,0)	2 (20,0)
A313G гена <i>GSTP1</i>	AA	3 (37,5)	6 (60,0)
	AG	3 (37,5)	4 (40,0)
	GG	2 (25,0)	-
C3435T гена <i>MDR1</i>	CC	2 (25,0)	5 (50,0)
	CT	3 (37,5)	4 (30,0)
	TT	3 (37,5)	1 (10,0)

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджено 18 жінок з трубно-перитонеальним безпліддям, серед них 8 жінок з функціональними порушеннями гепатобіліарної системи (1-а група), останні 10 жінок без таких ознак склали 2-у групу. До функціональних порушень відносили наявність УЗД-ознак порушень печінки та біохімічних маркерів (трансамінази, лужна фосфатаза, білірубін).

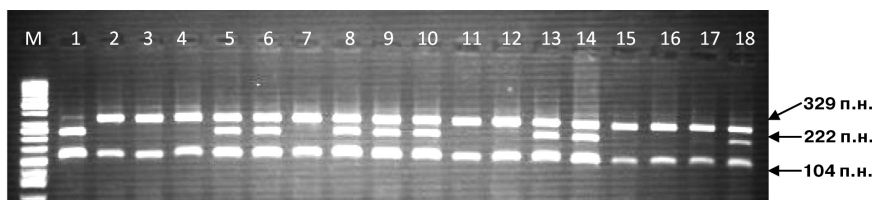
З табл. 1 видно, що групи жінок достовірно не відрізнялися ні за віком, ні за тривалістю безпліддя.

Молекулярно-генетичне дослідження поліморфних варіантів за генами *MDR1* (C3435T), *Cyp2C19*2* (G681A), *Cyp2D6*4* (G1846A) та генів сімейства глутатіон-S-трансфераз (*GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*) проводили в молекулярно-генетичній лабораторії Державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України». Для генотипування венозну кров набирали в стерильних умовах в моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти в якості антикоагулянту («Sarstedt», Німеччина), заморожували та зберігали за температури 200°C. Із зразків крові проводили виділення геномної ДНК за допомогою комерційного набору «ДНК-сорб-В» (відповідно до інструкції наданої виробником). Методом алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) визначали делеційний поліморфізм генів *GSTT1*, *GSTM1* за модифікованими методиками. Для визначення G681A поліморфізму гена *Cyp2C19*2*, G1846A гена *Cyp2D6*4*, C3435T гена *MDR1*, A313G гена *GSTP1* використовували протокол з олігонуклеотидними праймерами з застосуванням методу ПЛР з наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Для цього ампліфікували специфічні ділянки генів за допомогою пари специфічних праймерів («Metabion», Німеччина). Для ампліфікації брали 3 мкл

ДНК та додавали до суміші, що містить 12,5 мкл Dream Taq Green PCR робочого розчину, по 20 pmol праймеру 1 та 2, об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. ПЛР проводили в термоциклері «FlexCycler BU» (Analytik Jena, Німеччина). Продукти ампліфікації фрагментів ДНК генів *Cyp2C19*2*, *Cyp2D6*4*, *MDR1* та гена *GSTP1* підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеаз рестрикції *SmaI*, *MvaI*, *HaeIII*, *Alw261* відповідно. Стан ампліфікаційних та рестрикційних фрагментів аналізували за допомогою горизонтального електрофорезу в 2% агарозному гелі (160 V протягом 40 хв). Візуалізацію отриманих результатів проводили за допомогою транслюмінатора та за молекулярною масою фрагментів ДНК досліджуваних генів визначали генотип особи (малюнок).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За отриманими даними у жінок з безпліддям та функціональними порушеннями гепатобіліарної системи встановлена вища частота патологічних поліморфізмів G681A гена *Cyp2C19*2* (табл. 2). Так, варіант поліморфізму у гомозиготній формі GG зустрічався лише у 37,5% обстежених цієї групи проти 60,0% жінок з безпліддям без порушень печінки. Гетерозиготна форма поліморфізму GA, що потенційно може призвести до токсичності лікарських препаратів або неефективності їх рекомендованих дозувань, відзначена відповідно у 62,5% та 40,0% жінок 1-ї та 2-ї групи. Мутантний варіант поліморфізму AA у жінок обстежених груп не відзначався. Відзначена ще вища частота несприятливих поліморфізмів G1846A гена *Cyp2D6*4* у жінок з безпліддям та патологією печінки (75,0 проти 40,0% у жінок 2-ї групи).



Зразки 2, 3, 4, 7, 11, 12, 15-17 – генотип AA, зразки 5, 6, 8-10, 13, 14, 18 – генотип AG, зразок 1 – генотип GG, М – маркер молекулярної маси

Електрофореграма продуктів рестрикційного аналізу фрагментів A313G гена *GSTP1* у 2% агарозному гелі

Також частіше у жінок при безплідді на тлі гепатобілярної патології виявляється поліморфний варіант генів GSTT1 і GSTM1 (див. табл. 2), а саме їх делеція (нульовий генотип), яка асоційована з повною відсутністю ферментативної активності цих глутатіон-S-трансфераз і ослабленням захисту клітин від пошкоджувальної дії метаболітів і вільних радикалів і збільшенням цитогенетичних пошкоджень. Є відомості, що у жінок з ослабленим генотипом GSTM1 інактивація ксенобіотиків відбувається особливо повільно, що суттєво (до 3 разів) підвищує ризик звичного невиношування вагітності.

Поліморфізм гена GSTP1 пов'язаний із заміною нуклеотиду аденіну (A) на гуанін (G), що призводить до заміни амінокислоти у пептидному ланцюзі молекули ферменту, спричиняючи зниження його активності і, отже, збільшення накопичення в організмі токсичних речовин, відзначено у 40,0% жінок з безпліддям без гепатобілярної патології лише за рахунок гетерозиготної форми (див. табл. 2), що суттєво не відрізняється від загальнопопуляційних показників. У жінок з безпліддям та печінковими розладами частота даного поліморфізму суттєво вища (62,5%) як за рахунок гетерозиготної (37,5%), так і гомозиготної (25,0%) форми.

Поряд з генами біотрансформації ксенобіотиків важливе значення має ген множинної лікарської стійкості, який кодує глікопротеїн P (P-gp) – АТФ-залежний транспортер. Дія P-gp спрямована на регуляцію швидкості входження певних речовин, у тому числі лікарських засобів, та їх виведення з клітини. Порушення функції P-gp може призводити до розвитку автоінтоксикації, що в свою чергу, може впливати на розвиток різних патологічних станів, зокрема при вагітності,

і таким чином впливати на ускладнення проведення програм ДРТ, їх ефективність та акушерські і перинатальні наслідки. У жінок з безпліддям та функціональними розладами печінки встановлена висока частота (75,0%) поліморфізму даного гена, що пов'язаний зі зниженням експресії P-gp, при чому у половині цих випадків відзначена гомозиготна форма поліморфізму. У жінок другої групи даний поліморфізм відзначено у 40,0% випадків переважно за рахунок гомозиготної форми (див. табл. 2).

ВИСНОВКИ

Таким чином, проведений аналіз частоти поліморфізмів генів біотрансформації ксенобіотиків і гена множинної лікарської стійкості в досліджуваних групах жінок виявив вищу частоту несприятливих генотипів у жінок з безпліддям та функціональними розладами печінки, яка свідчить про потенціальну можливість токсичності лікарських препаратів або неефективності їх рекомендованих дозувань, виникнення ускладнень терапії, ослаблення захисту клітин від пошкоджувальної дії метаболітів і вільних радикалів і збільшення цитогенетичних пошкоджень, порушення біодоступності лікарських засобів, аутоксичності. Усе це у сукупності призводить до розвитку різноманітних патологічних станів, зокрема під час вагітності і таким чином впливає на ускладнення проведення програм ДРТ, їх ефективність та акушерські і перинатальні наслідки.

Оцінювання генотипу жінки дозволить виявити потенційні ризики застосування програм ДРТ, своєчасно провести необхідну підготовку, профілактику та корекцію відповідних порушень.

Поліморфізм генів біотрансформації ксенобіотиків і гена множинної лікарської резистентності у жінок з бесплодием и заболеваниями печени А.И. Жданович, Т.В. Коломийченко, А.Г. Бойчук

Цель исследования: исследовать полиморфные варианты генов биотрансформации ксенобіотиков и гена множественной лекарственной устойчивости у женщин с бесплодием и нарушениями гепатобилиарной системы.

Материалы и методы. Исследованы 18 женщин с бесплодием: 8 женщин с функциональными нарушениями гепатобилиарной системы, 10 женщин без таких нарушений. Проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфных вариантов гена множественной лекарственной резистентности MDR1 (C3435T), генов изоферментов цитохрома P450 Cyp2C19 * 2 (G681A), Cyp2D6 * 4 (G1846A) и генов семейства глутатион-S-трансфераз (GSTT1, GSTM1, GSTP1).

Результаты. Установлено повышение частоты неблагоприятных вариантов полиморфизмов генов биотрансформации ксенобіотиков (I фазы – изоферментов цитохрома P450 Cyp2C19 * 2 и Cyp2D6 * 4, II фазы – семейства глутатион-S-трансфераз GSTT1, GSTM1, GSTP1) и гена множественной лекарственной резистентности MDR1 у женщин с бесплодием и функциональными нарушениями гепатобилиарной системы, что свидетельствует о потенциальной возможности нарушения биодоступности, токсичности лекарственных препаратов или неэффективности их рекомендованных доз, возникновения осложнений терапии, ослабления защиты клеток от повреждающего действия метаболитов и свободных радикалов, аутоксичности, что в совокупности приводит к развитию различных патологических состояний, в частности при беременности, влияет на осложнение проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), их эффективность и акушерские, и перинатальные исходы.

Заключение. Оценка генотипа женщины позволит выявить потенциальные риски применения программ ВРТ, своевременно провести необходимую подготовку, профилактику и коррекцию соответствующих нарушений.

Ключевые слова: бесплодие, гепатобилиарные нарушения, гены биотрансформации ксенобіотиков, ген множественной лекарственной резистентности, полиморфизм генов.

Gene polymorphisms of biotransformation of xenobiotics and a gene of multiple drug resistance in women with infertility and liver disease A.I. Zhdanovich, T.V. Kolomiichenko, A.G. Boichuk

The aim of the study: to investigate the polymorphic variants of genes of biotransformation of xenobiotics and multidrug resistance gene in women with infertility and disorders of the hepatobiliary system.

Materials and methods. Studied 18 women with infertility: 8 women with functional disorders of the hepatobiliary system, 10 women without such disorders. A molecular genetic study of polymorphic variants of multi-drug resistance MDR1 (C3435T), the genes cytochrome P450 isoenzymes Cyp2C19*2 (G681A), Cyp2D6*4 (G1846A) gene family and glutathione-S-transferase (GSTT1, GSTM1, GSTP1).

Results. Found an increase in the frequency of adverse variants of gene polymorphisms of biotransformation of xenobiotics (I phase – cytochrome P450 isoenzymes Cyp2C19*2 and Cyp2D6 *4, II phase – the family of glutathione-S-transferases GSTT1, GSTM1, GSTP1) and multidrug resistance gene MDR1 in women with infertility and functional disorders of the hepatobiliary system, indicating the potential violation bioavailability, drug toxicity or inefficiency recommended dosages of complications therapy, weakening protect cells from the damaging effect of metabolites and free radicals, autointoxication, that collectively lead to the development of various pathological states, particularly during pregnancy, affect the complication of ART programs, their effectiveness and obstetric and perinatal outcomes.

Conclusion. Evaluation of genotype women will identify the potential risks of the use of ART programs in a timely manner to carry out the necessary training, prevention and correction of the relevant irregularities.

Key words: infertility, hepatobiliary disorders, genes biotransformation of xenobiotics, multidrug resistance gene, gene polymorphism.

Сведения об авторах

Жданович Алексей Игоревич – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т. Шевченко, 13; тел.: (050) 569-48-38

Коломийченко Татьяна Васильевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16; тел.: (067) 954-48-63. E-mail: tanyakolom@gmail.com

Бойчук Александра Григорьевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Игнатова Т.М. Лекарственные поражения печени / Т.М. Игнатова // Гепатологический Форум. – 2008. – № 2. – С. 2–9.
- Drug-induced liver injury: review article / W. Bleibel, S. Kim, K. D'Silva, E.R. Lemmer // Dig Dis Sci. – 2007. – № 52. – P. 2463–2471.
- Андреева М.В. Прогнозирование нарушений репродуктивного здоровья женщин, проживающих в различных экологических условиях / М.В. Андреева // Медицина труда и пром. экология. – 1999. – № 3. – С. 19–21.
- Nebert D.W. Clinical importance of the cytochromes P450 / D.W. Nebert, D.W. Russell // Lancet. – 2002. – V. 360. – P. 1155–1162
- Woolf T.F. Handbook of drug metabolism / T.F. Woolf. – 1999. – 612 p.
- Левкович Н.М. Поліморфізм алельного варіанту *2 гена CYP2C19 у населення України/ Н.М. Левкович, Н.Г. Горовенко // Перспективи медицини та біології – 2012. – Т. IV, № 2. – С. 147–152
- Zhou S.F. Polymorphism of human Cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I / S.F. Zhou // Clin. Pharmacogenet. – 2009. – V. 48. № 11. – P. 689–723.
- CYP2D6 worldwide genetic variation shows high frequency of altered activity variants and no continental structure / J. Sistonen, A. Sajantila, O. Lao et al. // Pharmacogenet Genomics. – 2007. – № 17 (2). – P. 93–101.
- Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry / U.M. Zanger, S. Raimundo, M. Eichelbaum//Naunin-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. – 2004. – V. 369. – P. 23–37.
- Glutathione transferases / J.D. Hayes, J.U. Flanagan, I.R. Jowsey [et al.] // Annu Rev Pharmacol Toxicol. – 2005. – Vol. 45. – P. 51–88.
- Hayes J.D. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences / J.D. Hayes, R.C. Strange // Pharmacology. – 2000. – V. 61. – P. 154–166.
- Плацентарная недостаточность и полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1, T1 и P1 / Беспалова О.Н., Тарасенко О.А., Малышева О.В. [и др.] // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2006. – Т. LV, № 2. – С. 25–31.
- Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations / S. Garte, L. Gaspari, A. Alexandrie [et al.]. // Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention. – 2001. – Vol. 10. – P. 1239–1248.
- Stage-specific distribution of P-glycoprotein in first-trimester and full-term human placenta / A. MacFarland, D.R. Abramovich, S.W. Ewen, C.K. Pearson // Histochem J. – 1994. – № 26 (5). – P. 417–423.
- Expression of the multidrug resistance P-glycoprotein, (ABCB1 glycoprotein) in the human placenta decreases with advancing gestation / M. Sun, J. Kingdom, D. Baczyk et al. // Placenta. – 2006. – № 27 (6–7). – P. 602–609.

Статья поступила в редакцию 20.01.2016