

# Гигиена окружающей среды и населённых мест

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 618.3:575.1:338

Гуляева О.Н.<sup>1</sup>, Казизкая А.С.<sup>1</sup>, Алексеева М.В.<sup>2</sup>, Ренге Л.В.<sup>3</sup>, Жукова А.Г.<sup>1,4</sup>

## К ВОПРОСУ О ВЗАИМОСВЯЗИ ЧАСТОТЫ ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПЛОДА У ЖЕНЩИН ПРОМЫШЛЕННОГО РЕГИОНА С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк;<sup>2</sup> ГАУЗ КО «Новокузнецкий перинатальный центр», 654041, Новокузнецк;<sup>3</sup> Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, 654005, Новокузнецк;<sup>4</sup> Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк

**Введение.** Имеется ряд полиморфных генов, продукты которых принимают участие в процессе биотрансформации и имеют разную активность. В результате нарушения баланса процессов биотрансформации ксенобиотиков происходит накопление токсических электрофильных соединений, увеличение мутагенной активности, что может играть значительную роль в формировании врождённых пороков развития. Поэтому изучение ассоциации полиморфизмов генов первой и второй фаз биотрансформации с различными врождёнными пороками развития является актуальным.

Цель исследования – изучение роли полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков – CYP1A2\*1F, GSTT1 и GSTM1, – кодирующих ферменты первой и второй фаз детоксикации, у женщин промышленного региона с отягощённым акушерским анамнезом.

**Материал и методы.** Проведено обследование 53 женщин репродуктивного возраста, проживающих на территории Новокузнецка. Группу сравнения (контроль) составили 27 женщин. У этих женщин не было спонтанных выкидышей, и они выносили ребенка без врождённых пороков развития. В исследуемую группу вошли 26 женщин, родивших детей с врождёнными пороками развития. Геномную ДНК выделяли с помощью метода фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом. Проводили молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов цитохрома 1A2 (CYP1A2), глутатион S-трансферазы  $\tau$ -1 (GSTT1) и глутатион S-трансферазы  $\mu$ -1 (GSTM1) методом Real Time.

**Результаты.** Выявлен высокий риск развития врождённых пороков плода у женщин с генотипом A/A CYP1A2\*1F и резистентность к данным патологиям при наличии гетерозиготной формы гена C/A CYP1A2\*1F. Показана связь высокого риска мертворождения по причине плацентарной недостаточности у женщин с делеционным полиморфизмом гена GSTM1 «-», в то время как нормально функционирующий ген GSTM1 «+» ассоциирован с резистентностью к антенатальной гибели плода.

**Обсуждение.** Генотип A/A CYP1A2\*1F связан с высокой индуцибельностью и у беременных женщин, живущих в условиях техногенного активностью кодируемого фермента, что приводит к повышению риска развития различных форм отягощённого акушерского анамнеза, особенно ВПР плода в связи с увеличением скорости мутационного процесса за счёт повреждения молекул ДНК ПАУ ДНК-аддуктами.

Кодируемые геном GSTM1 ферменты играют важную роль в защите ДНК от повреждений и образования аддуктов. Делеция гена GSTM1 «-» связана с образованием ПАУ ДНК-аддуктов в плаценте, что способствует развитию плацентарной недостаточности загрязнения окружающей среды.

**Заключение.** Изученные в работе полиморфизмы генов биотрансформации ксенобиотиков – CYP1A2\*1F и GSTM1 – могут выступать маркерами развития врождённых пороков у плода поскольку показано, что: генотип A/A CYP1A2\*1F у женщин, определяющий высокую активность фермента, положительно ассоциирован с риском развития врождённых дефектов у плода, в то время как гетерозиготная форма C/A гена CYP1A2\*1F статистически значимо связана с низким риском развития ВПР; делеционный полиморфизм гена GSTM1 «-» у женщин, проявляющийся отсутствием активного фермента, связан с высоким риском развития ВПР у плода, а нормально функционирующий ген GSTM1 «+» ассоциирован с низким риском развития этой патологии; делеционный полиморфизм гена GSTM1 «-» статистически значимо связан с антенатальной гибелью плода по причине плацентарной недостаточности, в то время как нормально функционирующий ген GSTM1 «+» ассоциирован с низким риском развития данной патологии.

**Ключевые слова:** полиморфизм; гены системы биотрансформации ксенобиотиков; CYP1A2\*1F; GSTT1; GSTM1; врождённые пороки развития; антенатальная гибель плода.

**Для цитирования:** Гуляева О.Н., Казизкая А.С., Алексеева М.В., Ренге Л.В., Жукова А.Г. К вопросу о взаимосвязи частоты врождённых пороков развития плода у женщин промышленного региона с полиморфизмом генов системы биотрансформации. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(7): 585-590. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-7-585-590>

**Для корреспонденции:** Гуляева Ольга Николаевна, ст. науч. сотр. лаб. медико-генетических исследований НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, 654041, Новокузнецк. E-mail: Gulyaich1973@mail.ru

Gulyaeva O.N.<sup>1</sup>, Kazitskaya A.S.<sup>1</sup>, Alekseeva M.V.<sup>2</sup>, Renge L.V.<sup>3</sup>, Zhukova A.G.<sup>1,4</sup>

## THE RELATIONSHIP BETWEEN THE FREQUENCY OF CONGENITAL MALFORMATIONS IN NEWBORNS OF WOMEN RESIDING IN AN INDUSTRIAL REGION WITH THE POLYMORPHISM OF THE GENES OF THE BIOTRANSFORMATION SYSTEM

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;<sup>2</sup> Novokuznetsk Perinatal Center, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;<sup>3</sup> Novokuznetsk State Institute for Vocational Training of Physicians – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation;<sup>4</sup> Novokuznetsk Institute (Branch) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

**Introduction.** There is a number of polymorphic genes, the products of which take part in the biotransformation process and possess of the different activity. As a result of an imbalance in the processes of xenobiotic biotransformation, there is occurred an accumulation of toxic electrophilic compounds, the rise in a mutagenic activity, that can be very important in the formation of congenital malformations. Therefore, the study of the association of gene polymorphisms of the first and second phases of biotransformation with various congenital malformations is topical.

**The aim of the study.** To investigate the role of the polymorphism of genes of the xenobiotic biotransformation system (CYP1A2\*1F, GSTT1, GSTM1) encoding the enzymes I and II detoxification phases in women with the complicated obstetric history, residing in an industrial region.

**Material and methods.** A survey of 53 women of reproductive age living in the territory of Novokuznetsk was carried out. The comparison group (the control) consisted of 27 women. These women did not have spontaneous miscarriages, and they carried the fetus to term without congenital malformations. The study group included 26 women who gave birth to babies with congenital malformations. Genomic DNA was isolated by the phenol-chloroform extraction method followed by the ethanol precipitation. The molecular and genetic analysis of the gene polymorphism of cytochrome 1A2 (CYP1A2), glutathione S-transferase  $\tau$ -1 (GSTT1) and glutathione S-transferase  $\mu$ -1 (GSTM1) was carried out using Real-Time mode.

**Results.** A high risk of congenital fetal malformations in women with the A/A CYP1A2\*1F genotype and resistance to these pathologies in the presence of a heterozygous form of the gene C/A CYP1A2\*1F was revealed. The relationship between the high risk of stillbirth due to the placental insufficiency in women with deletion polymorphism of the gene GSTM1 “-”, while the normal functioning gene GSTM1 “+” was associated with the resistance to antenatal fetal death.

**Key words:** polymorphism; genes of xenobiotic biotransformation system; CYP1A2\*1F; GSTT1; GSTM1; congenital malformations; antenatal fetal death.

**For citation:** Gulyaeva O.N., Kazitskaya A.S., Alekseeva M.V., Renge L.V., Zhukova A.G. The relationship between the frequency of congenital malformations in newborns of women residing in an industrial region with the polymorphism of the genes of the biotransformation system. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2018; 97(7): 585-590. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-7-585-590>

**For correspondence:** Olga N. Gulyaeva, MD, senior researcher of the Laboratory for medical and genetic researches of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation. E-mail: [Gulyaich1973@mail.ru](mailto:Gulyaich1973@mail.ru)

**Information about authors:**Zhukova A.G., <http://orcid.org/0000-0002-4797-7842>; Kazitskaya A.S., <http://orcid.org/0000-0001-8292-4810>.

*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

*Acknowledgment.* The study had no sponsorship.

Received: 07 March 2018

Accepted: 24 April 2018

## Введение

Врождённые пороки развития (ВПР) – самые тяжёлые проявления нарушений раннего онтогенеза, которые вносят значимый вклад в детскую смертность и инвалидность [1, 2]. По данным ВОЗ, ВПР встречаются у 4–6% детей, рождённых на планете, в половине случаев это летальные и тяжёлые пороки [3]. В России на 10 млн населения рождается до 2,5 тысяч детей с ВПР, приводящими к инвалидности. По данным ФГУЗ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Кемеровской области», в Кузбассе на протяжении последних десяти лет наблюдается рост инвалидности от ВПР детей и подростков более чем на 20%. Врождённые пороки развития возникают под воздействием тератогенных факторов, которые могут вызвать хромосомные aberrации, генные мутации, ферментативные нарушения, приводить к гибели клеток, уменьшению клеточного деления, аномалиям внутриклеточной активности и нарушениям пропорции клеточной миграции [4, 5]. В зависимости от причин возникновения ВПР могут быть наследственными (эндогенными), экзогенными и мультифакторными, причём последняя группа является доминирующей.

На экзогенные факторы риска возникновения ВПР может повлиять:

- воздействие опасных производственных факторов;
- влияние эмбриотоксических и тератогенных веществ в критические периоды органогенеза;
- действие ионизирующего излучения;
- повреждающее действие инфекционных агентов.

Первые две группы являются наиболее частыми индуцирующими факторами пороков развития и, как правило, оказывают сочетанное действие (тератогенное, эмбриотоксическое, аллергизирующее, канцерогенное) [6]. Выведение из организма ксенобиотиков, к которым относятся подавляющее большинство веществ из вышеуказанной группы, происходит путём биотрансформации ксенобиотиков. В результате этого процесса на одном из этапов возникают электрофильные соединения, способные связываться с ДНК и повреждать её [7], что в значительной мере определяет высокую тератогенную активность этой группы веществ [8]. К настоящему времени обнаружен ряд полиморфных форм генов, продукты которых принимают участие в процессе биотрансформации и имеют разную активность, что приводит к нарушению баланса процессов биотрансформации ксенобиотиков, накоплению

электрофильных соединений и, как следствие, увеличению мутагенной активности, которая играет значительную роль в формировании ВПР [9].

Индивидуальная вариабельность в активности ферментов *CYP1A2* обусловлена наличием более чем 150 мутаций в структуре гена *CYP1A2*. У курящих табак и пьющих много кофе беременных женщин показана связь быстрого варианта гена *CYP1A2\*1F* (*rs* 762551) с риском невынашивания беременности и врождённых дефектов развития нервной трубки у плода [10, 11]. Предполагается, что аллель *CYP1A2\*1F* отвечает за избыточную выработку параксантина – метаболита кофеина, его высокая концентрация в сыворотке крови у беременных женщин коррелирует с задержкой внутриутробного развития плода и спонтанными выкидышами у курящих табак женщин [12, 13].

В последние годы появились работы, где рассматриваются сочетания полиморфизмов генов первой и второй фаз биотрансформации и их ассоциации с различными ВПР. Показано, что гомозиготность по делеции *GSTT1* у матери является доминирующим фактором в формировании ВПР у плода и новорождённого, а в случае сочетания у матери сильноиндуцибельного аллеля *A* (генотипы *A/A* и *C/A*) *CYP1A2\*F* с делеционным участком в гене *GSTT1* риск возникновения ВПР увеличивается до 4,5 раз [14–16]. Этими же авторами показано, что существуют положительные ассоциации ВПР сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем с материнским генотипом *GSTT1* «-» и сочетанием *GSTM1* «+»/*GSTT1* «-», в то время как ВПР костно-мышечной системы ассоциированы только с генотипом *GSTT1* «-». ВПР центральной нервной системы связаны с наличием у матери сочетания генотипов *GSTM1* «-»/*GSTT1* «-».

Следует отметить, что нарушения в деятельности системы биотрансформации ксенобиотиков в сочетании с неблагоприятными факторами внешней среды приводят не только к ВПР, но и к различным формам патологий, объединяемым под общим названием «отягощённый акушерский анамнез» (ОАА) [17]. Невынашивание беременности как одно из проявлений ОАА вносит весьма ощутимый вклад в общий объём репродуктивных потерь, его частота составляет 15% от общего числа родов [18, 19]. Причём первичная потеря беременности в структуре невынашивания составляет от 5 до 20%. Эти значения сильно возрастают с каждым последующим самопроизвольным выкидышем и после трёх доходят до 45% [20]. Невынашивание беременности – процесс мультифакторный, в котором эндогенная компонента, несомненно, имеет большое значение. В последнее время появились работы, указывающие на высокий риск развития такой патологии в присутствии полиморфизмов генов системы биотрансформации ксенобиотиков, вызывающих изменение активности ферментов этой группы. В работе Беспаловой О.Н. [21] показано, что риск развития плацентарной недостаточности у пациенток, имеющих генотип *A/C GSTP1*, повышен в 4 раза, а с «нулевым» генотипом гена *GSTM1* – в три раза. Показано также, что делеция гена *GSTM1* («нулевой» генотип гена *GSTM1*) связан с образованием ПАУ-ДНК-аддуктов в плаценте у беременных женщин, живущих в условиях техногенного загрязнения [22]. На территории Новокузнецка проводилось пилотное исследование, в результате которого был выявлен достоверно высокий риск развития осложнений беременности у женщин с генотипом *A/A CYP1A2\*F* и тенденция к реализации высокого риска развития осложнений при вынашивании беременности и аномалий плода у женщин с генотипами *T/C CYP1A1\*2A*, *GSTM1* «-» [23].

В ряде работ подробно освещена связь материнских полиморфизмов генов *GST* с таким ВПР, как расщелина губы и/или нёба, но результаты проведённых исследований зачастую расходятся [24, 25]. Такие несогласованные данные исследований указывают на большой вклад негенетической компоненты в развитие данной патологии, которую не учитывают при формировании групп исследования и контроля.

Таким образом, полиморфные варианты генов ферментов первой и второй фаз биотрансформации ксенобиотиков могут выступать предикторами врождённых дефектов развития у плода. Однако необходимо учитывать и интенсивность воздействия на организм вредных факторов окружающей среды. Поэтому, цель нашего исследования – изучить роль полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков – *CYP1A2\*1F*, *GSTT1* и *GSTM1*, – кодирующих ферменты первой и второй фаз детоксикации, у женщин промышленного региона с ОАА.

## Материал и методы

Проведено обследование 62 женщин репродуктивного возраста, проживающих на территории Новокузнецка. Группу сравнения (контроль) составили 27 женщин. У этих женщин не было спонтанных выкидышей, и они выносили ребенка без ВПР. В исследуемую группу вошли 26 женщин, родивших детей с врождёнными пороками развития и 9 женщин с антенатальной гибелью плода по причине плацентарной недостаточности. В выборке представлены следующие врождённые пороки: врожденная деформация позвоночника – сколиоз (Q67.5); врожденная аномалия почки неуточнённая – пиелоктазия (Q63.9); стеноз пиелоретрального сегмента (Q64.3); врождённый гидронефроз (Q62.0); лучевая косорукость (Q67.4); врождённое отсутствие кисти и пальцев – аплазия первого пальца руки (Q71.3); врождённая деформация грудино-ключично-сосцевидной мышцы (Q68.0); кифосколиоз (Q67.5); аплазия почки (Q60.0); гипоспадия (Q54.9); расщелина твёрдого нёба (Q35.9); гидроцефалия (Q03.9); гипоплазия лёгких (Q33.6); поликистоз почки (Q61.0); удвоение чашечно-лоханочной системы почки (Q62.5); ахондроплазия (Q77.4). Наибольшая доля врождённых пороков развития в данной выборке относится к блоку аномалий мочевыделительной системы (40%) и к блоку аномалий и деформаций костно-мышечной системы (30%).

Обследование пациентов соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета НИИ КПППЗ, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Всеми участниками было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Геномную ДНК выделяли с помощью метода фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом [26].

Типирование генов проводили методом *Real Time* на приборе *DPrime 4* ООО «НПО ДНК-Технология». Тест-системы для молекулярно-генетического анализа полиморфизма цитохрома *1A2* (*CYP1A2*), глутатион *S*-трансферазы  $\tau$ -1 (*GSTT1*) и глутатион *S*-трансферазы  $\mu$ -1 (*GSTM1*) были разработаны ИХБФМ СО РАН и синтезированы ООО «СибДНК».

Сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов с целью выявления ассоциации с риском ВПР проводили с использованием критерия  $\chi^2$  [27], тест на соответствие



## Полиморфизмы генов биотрансформации ксенобиотиков, ассоциированные с высоким риском развития аномалий у плода

Группа	Генотип						
	CYP1A2			GSTM1		GSTT1	
	AA	CA	CC	норма	делеция	норма	делеция
Женщины с ВПР плода, $n = 26$	15	8	3	14	12	21	5
Контроль, $n = 27$	8	18	1	24	3	27	0
$\chi^2$	4,21	6,82	1,16	8,01	8,01	5,73	5,73
$p$	0,039	0,008	0,28	0,004	0,004	0,016	0,016
OR	3,23	0,22	3,39	0,14	6,8	0	«ошибка»
CI	10,07–1,04	0,7–0,07	34,91–0,32	0,6–0,03	28,55–1,64	–	–

Примечание. Здесь и в табл. 2:  $\chi^2$  и OR – критерии различий распределений генотипов в контроле и у женщин с ВПР плода;  $p$  – достоверность отличий по сравнению с контролем; CI – 95%-ный доверительный интервал.

распределения генотипов равновесию Харди – Вайнберга проводили с использованием точного критерия [28]. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

В работе исследовалась частота встречаемости полиморфизма генов первой и второй фаз биотрансформации ксенобиотиков – CYP1A2\*1F, GSTT1, GSTM1 – в группе женщин, родивших детей с врождёнными пороками развития различной этиологии, и в случае мертворождений, связанных с плацентарной недостаточностью. Показана положительная ассоциация высокого риска развития ВПР плода у женщин с генотипом A/A CYP1A2\*1F ( $\chi^2 = 4,21$ ;  $p = 0,039$ ; OR – 3,23; 95%-ный CI – 10,07–1,04). Гетерозиготная форма полиморфизма гена C/A CYP1A2\*1F статистически достоверно связана с низким риском развития данной патологии ( $\chi^2 = 6,82$ ;  $p = 0,008$ ; OR – 0,22; 95%-ный CI – 0,7–0,07) (табл. 1).

Кроме того, выявлена связь высокого риска развития ВПР плода у женщин с делеционным полиморфизмом гена GSTM1«-» ( $\chi^2 = 8,01$ ;  $p = 0,004$ ; OR – 6,8; 95%-ный CI – 28,55–1,64). Нормально функционирующий ген GSTM1«+» ассоциирован с низким риском развития у плода ВПР ( $\chi^2 = 8,01$ ;  $p = 0,004$ ; OR – 0,14; 95%-ный CI – 0,6–0,03). Достоверных различий при исследовании полиморфизмов гена GSTT1 выявлено не было.

При анализе частоты встречаемости полиморфизма гена GSTM1«-» в группе женщин с антенатальной гибелью плода по причине плацентарной недостаточности показана связь с делецией ( $\chi^2 = 11,11$ ;  $p = 0,008$ ; OR – 16;

95%-ный CI – 100,08–2,55), в то время как нормально функционирующий ген GSTM1«+» ассоциирован с низким риском развития данной патологии ( $\chi^2 = 11,11$ ;  $p = 0,008$ ; OR – 0,06; 95%-ный CI – 0,39–0,009), как видно из табл. 2.

## Обсуждение

При изучении частоты встречаемости полиморфизма генов первой и второй фаз биотрансформации ксенобиотиков показана положительная ассоциация высокого риска развития ВПР плода у женщин с генотипом A/A CYP1A2\*1F. Поскольку данный генотип связан с высокой индуцибельностью и активностью кодируемого фермента, это приводит к повышению риска развития различных форм отягощённого акушерского анамнеза, особенно ВПР плода в связи с увеличением скорости мутационного процесса за счёт повреждения молекул ДНК ПАУ ДНК-аддуктами. При этом необходимо отметить, что у женщин в течение всей беременности активность ферментов CYP1A2 снижена на 30–65% [29]. Присутствие мРНК CYP1A2 в плаценте наблюдается только в первом триместре беременности, что в значительной степени объясняет высокий риск развития ВПР плода, так как повреждение ДНК возникают в момент закладки органов и систем. Ранее была показана связь быстрого варианта гена CYP1A2\*1F ( $r_s$  762551) с риском невынашивания беременности и врождённых дефектов развития нервной трубки плода у женщин, курящих табак и пьющих много кофе во время беременности [30].

Гетерозиготная форма полиморфизма гена C/A CYP1A2\*1F статистически значимо связана с низким риском развития данной патологии ( $\chi^2 = 6,82$ ;  $p = 0,008$ ; OR – 0,22; 95%-ный CI 0,7–0,07), так как присутствие аллеля C (даже в гетерозиготном состоянии) значительно снижает активность кодируемого фермента, что приводит к снижению риска развития ВПР плода.

В нашей работе показана связь высокого риска мертворождения по причине плацентарной недостаточности у женщин с делеционным полиморфизмом гена GSTM1«-», в то время как нормально функционирующий ген GSTM1«+» ассоциирован с резистентностью к антенатальной гибели плода. Известно, что кодируемые геном GSTM1 ферменты играют важную роль в защите ДНК от повреждений и образования аддуктов. Делеция гена GSTM1«-» связана с образованием ПАУ ДНК-аддуктов в плаценте, что способствует развитию плацентарной недостаточности, а также внутриклеточных маркеров окислительного стресса (8-гидрокси-2'-деоксигуанозин и малондальдегид) у беременных женщин, живущих в условиях

Таблица 2

## Полиморфизмы гена GSTM1 второй фазы системы биотрансформации ксенобиотиков, ассоциированные с высоким риском антенатальной гибели плода (плацентарная недостаточность)

Группа	Генотип	
	GSTM1(-)	GSTM1(+)
Женщины с плацентарной недостаточностью, $n = 9$	6	3
Контроль, $n = 27$	3	24
$\chi^2$	11,11	11,11
$p$	0,0008	0,0008
OR	16,0	0,06
CI	100,08–2,55	0,39–0,009

техногенного загрязнения окружающей среды. При наличии определённых полиморфизмов генов *GST* происходит истощение глутатионзависимой антиоксидантной защиты и угнетение детоксикационной функции плаценты, приводящих к развитию первичного невынашивания беременности [31].

## Заклучение

Изученные в работе полиморфизмы генов биотрансформации ксенобиотиков – *CYP1A2\*1F*, *GSTT1* и *GSTM1* – могут выступать маркерами развития врождённых пороков у плода. Показано, что:

1. Генотип *A/A CYP1A2\*1F* у женщин, определяющий высокую активность фермента, положительно ассоциирован с риском развития врождённых дефектов у плода ( $\chi^2 = 4,21$ ;  $p = 0,039$ ;  $OR = 3,23$ ; 95%-ный  $CI = 1,07-10,04$ ), в то время как гетерозиготная форма *C/A* гена *CYP1A2\*1F* статистически значимо связана с низким риском развития ВПР ( $\chi^2 = 6,82$ ;  $p = 0,008$ ;  $OR = 0,22$ ; 95% ный  $CI = 0,7-0,07$ ).

2. Делеционный полиморфизм гена *GSTM1*«-» у женщин, проявляющийся отсутствием активного фермента, связан с высоким риском развития ВПР у плода ( $\chi^2 = 8,01$ ;  $p = 0,004$ ;  $OR = 6,8$ ; 95%-ный  $CI = 2,8,55-1,64$ ), а нормально функционирующий ген *GSTM1*«+» ассоциирован с низким риском развития этой патологии ( $\chi^2 = 8,01$ ;  $p = 0,004$ ;  $OR = 0,14$ ; 95%-ный  $CI = 0,6-0,03$ ).

3. Делеционный полиморфизм гена *GSTM1*«-» статистически значимо связан с антенатальной гибелью плода по причине плацентарной недостаточности ( $\chi^2 = -11,11$ ;  $p = 0,008$ ;  $OR = 16$ ; 95%-ный  $CI = 100,08-2,55$ ), в то время как нормально функционирующий ген *GSTM1*«+» ассоциирован с низким риском развития данной патологии ( $\chi^2 = 11,11$ ;  $p = 0,008$ ;  $OR = 0,06$ ; 95%-ный  $CI = 0,39-0,009$ ).

Полученные данные могут быть использованы для разработки пренатальных скрининговых профилактических мероприятий с целью снижения репродуктивных потерь из-за ВПР плода у женщин, проживающих в промышленных регионах.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Гудинова Ж.В. Проблема выявления причин формирования детской инвалидности в регионах Российской Федерации. *Здоровье населения и среда обитания*. 2004; (9): 29-34.
2. Демикова Н.С., Лапина А.С. Врожденные пороки развития в регионах Российской Федерации (итоги мониторинга за 2000-2010 гг.). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012; 57 (2): 91-8.
3. Антонов О.В. Проблемы и перспективы мониторинга врожденных пороков развития у детей. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2007; (1): 6-8.
4. Towbin J.A., Casey V., Belmont J. The molecular basis of vascular disorders. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 64 (3): 678-84.
5. Woolf A.S., Winyard P.J.D. Molecular mechanisms of human embryogenesis: developmental pathogenesis of renal tract malformations. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2002; 5 (2): 108-29.
6. Дурнев А.Д. Профилактика индуцированного мутагенеза. *Медицинская генетика*. 2005; 4 (4): 123.
7. Могилёнок Л.А., Рембовский В.Р. Роль генетического полиморфизма и различия в детоксикации химических веществ в организме человека. *Гигиена и санитария*. 2016; 95 (3): 255-62. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-3-255-262.
8. Антонова И.В., Богачева Е.В., Китаева Ю.Ю. Роль экзогенных факторов в формировании врожденных пороков развития (обзор). *Экология человека*. 2010; (6): 30-5.
9. Гуляева Л.Ф., Вавилин В.А., Ляхович В.В. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе. Новосибирск; 2000.

10. Schmidt R.J., Romitti P.A., Burns T.L., Murray J.C., Browne M.L., Druschel C.M., Olney R.S. Caffeine, Selected Metabolic Gene Variants, and Risk for Neural Tube Defects. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2010; 88 (7): 560-9. Doi: 10.1002/bdra.20681.
11. Sata F., Yamada H., Suzuki K., Saijo Y., Kato E.H., Morikawa M. et al. Caffeine intake, CYP1A2 polymorphism and the risk of recurrent pregnancy loss. *Mol. Hum. Reprod.* 2005; 11 (5): 357-60.
12. Grosso L.M., Triche E.W., Belanger K., Benowitz N.L., Holford T.R., Bracken M. B. Caffeine metabolites in umbilical cord blood, cytochrome P-450 1A2 activity, and intrauterine growth restriction. *Am. J. Epidemiol.* 2006; 163 (11): 1035-41.
13. Hallström H., Melhus H., Glynn A., Lind L., Syyvänen A.C., Michaëlsson K. Coffee consumption and CYP1A2 genotype in relation to bone mineral density of the proximal femur in elderly men and women: a cohort study. *Nutr. Metab. (London)*. 2010; 7: 12. Cited 07.09.2015. DOI: 10.1186/1743-7075-7-12.
14. Гордеева Л.А., Глушкова О.А., Ермоленко Н.А., Попова О.С., Гарева Ю.В., Шаталова И.В. и др. Сочетания материнских полиморфизмов *CYP1A2\*1F* и *GST* при врожденных пороках развития у плода и новорожденного. *Медицинская генетика*. 2011; 10 (11): 9-15.
15. Глушкова О.А., Гордеева Л.А., Шаталова И.В., Ермоленко Н.А., Попова О.С., Гарева Ю.В. и др. Ассоциации материнских полиморфизмов генов *CYP1A2\*1F* и *GST* с врожденными пороками развития у плода и новорожденного. *Молекулярная медицина*. 2012; (2): 39-46.
16. Шаталова И.В., Гордеева Л.А., Воронина Е.Н., Попова О.С., Соколова Е.А., Ермоленко Н.А. и др. Ассоциации курения, материнских полиморфных вариантов *GST* локусов *M1* и *T1* с предрасположенностью к врожденным порокам развития у ребенка. *Медицина в Кузбассе*. 2014; 13 (3): 56-60.
17. Михайлин Е.С., Иващенко Т.Э., Баранов В.С., Айламазян Э.К. Оценка частоты встречаемости «нулевых» аллелей генов *GSTT1* и *GSTM1* при гестозе. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010; LIX (6): 79-85.
18. Сидорова И.С., Унанян А.Л. Невынашивание беременности: нарушение антиоксидантной защиты и ее коррекция. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2009; 9 (1): 14-6.
19. Григорьев Ю.А., Соболева С.В. Современное состояние репродуктивного здоровья населения Сибири как фактор сокращения рождаемости в регионе. *Регион: Экономика и Социология*. 2013; (2): 215-36.
20. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология*. 2007; (5): 24-7.
21. Беспалова О.Н., Иващенко Т.Э., Тарасенко О.А., Малышева О.В., Баранов В.С., Айламазян Э.К. Плацентарная недостаточность и полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз *M1*, *T1* и *P1*. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2006; LV (2): 25-31.
22. Morales E., Sunyer J., Castro-Giner F., Estivill X., Julvez J., Ribas-Fitó N. et al. Influence of glutathione S-transferase polymorphisms on cognitive functioning effects induced by *p,p'*-DDT among preschoolers. *Environ Health Perspect.* 2008; 116 (11): 1581-85. Doi: 10.1289/ehp.11303.
23. Гуляева О.Н., Казицкая А.С., Ренге Л.В., Алексеева М.В., Ядыкина Т.К., Жукова А.Г. Влияние полиморфизмов генов системы биотрансформации ксенобиотиков на формирование врожденных пороков развития плода у женщин, проживающих в экологически неблагоприятном регионе. В кн.: *Экологические и социально-гигиенические аспекты здоровья населения Сибири: Материалы конференции и семинара*. Новокузнецк; 2017: 85-8.
24. Morales E., Sunyer J., Julvez J., Castro-Giner F., Estivill X., Torrent M., De Cid R. *GSTM1* polymorphisms modify the effect of maternal smoking during pregnancy on cognitive functioning in preschoolers. *J. Epidemiol.* 2009; 38 (3): 690-7. DOI: 10.1093/ije/dyp141.
25. Ferreira de Almeida T., Bertola D.R. Microdeletion 11q13.1.q13.2 in a patient presenting with developmental delay, facial dysmorphism, and esophageal atresia: Possible role of the *GSTP1* gene in esophagus malformation. *Birth Defects Research. Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2013; 97: 463-66. DOI:10.1002/bdra.23115
26. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. Molecular cloning: a laboratory manual. In 3 volumes. 2nd Ed. NY.: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.



27. Спицын В.А. Биохимический полиморфизм человека (антропологические аспекты). М.: МГУ; 1985.
28. Артамонова В.Г. Актуальные проблемы промышленной экологии и профилактики профессиональных заболеваний. *Вестник РАМН*. 1998; (1): 38-42.
29. Tracy T.S., Venkataramanan R., Glover D.D., Caritis S.N. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 192 (2): 633-39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.08.030>
30. Schmidt R.J., Romitti P.A., Burns T.L., Murray J.C., Browne M.L., Druschel C.M., Olney R.S. Caffeine, selected metabolic gene variants, and risk for neural tube defects. *Birth Defects Research. Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2010; 88: 560-69. DOI:10.1002/bdra.20681
31. Hong Y.C., Lee K.H., Yi C.H., Ha E.H., Christiani D.C. Genetic susceptibility of term pregnant women to oxidative damage. *Toxicol. Lett.* 2002; 129 (3): 255-262. DOI.org/10.1016/S0378-4274(02)00014-0
1. Gudinova Zh.V. The problem of identifying the causes for the formation of children's disability in the regions of the Russian Federation. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya*. 2004; (9): 29-34. (in Russian)
2. Demikova N.S., Lapina A.S. Congenital malformations in the regions of the Russian Federation: Result of monitoring in 2000-2010. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012; 57(2): 91-8. (in Russian)
3. Antonov O.V. Problems and prospects of monitoring congenital malformations in children. *Problemy sotsial'noy gigiyeny, zdorovookhraneniya i istorii meditsiny*. 2007; (1): 6-8. (in Russian)
4. Towbin J.A., Casey B., Belmont J. The molecular basis of vascular disorders. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 64 (3): 678-84.
5. Woolf A.S., Winyard P.J.D. Molecular mechanisms of human embryogenesis: developmental pathogenesis of renal tract malformations. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2002; 5 (2): 108-29.
6. Durnev A.D. Prevention of induced mutagenesis. *Meditsinskaya genetika*. 2005; 4 (4): 123. (in Russian)
7. Mogilenkova L.A., Rembovskiy V.R. Role of genetic polymorphism and differences in the detoxification of chemical substances in the human body. *Gigiena i sanitariya*. 2016; 95 (3): 255-62. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-3-255-262. (in Russian)
8. Antonova I.V., Bogacheva E.V., Kitaeva Yu.Yu. Role of exogenous factors in malformation forming (review). *Ekologiya cheloveka*. 2010; (6): 30-5. (in Russian)
9. Gulyaeva L.F., Vavilin V.A., Lyakhovich V.V. Xenobiotic biotransformation enzymes in chemical carcinogenesis [Fermenty biotransformatsii ksenobiotikov v khimicheskoy kantserogeneze]. Novosibirsk; 2000. (in Russian)
10. Schmidt R.J., Romitti P.A., Burns T.L., Murray J.C., Browne M.L., Druschel C.M., Olney R.S. Caffeine, Selected Metabolic Gene Variants, and Risk for Neural Tube Defects. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2010; 88 (7): 560-9. Doi: 10.1002/bdra.20681.
11. Sata F., Yamada H., Suzuki K., Saijo Y., Kato E.H., Morikawa M. et al. Caffeine intake, CYP1A2 polymorphism and the risk of recurrent pregnancy loss. *Mol. Hum. Reprod.* 2005; 11 (5): 357-60.
12. Grosso L.M., Triche E.W., Belanger K., Benowitz N.L., Holford T.R., Bracken M. B. Caffeine metabolites in umbilical cord blood, cytochrome P-450 1A2 activity, and intrauterine growth restriction. *Am. J. Epidemiol.* 2006; 163 (11): 1035-41.
13. Hallström H., Melhus H., Glynn A., Lind L., Syvänen A.C., Michaëlsson K. Coffee consumption and CYP1A2 genotype in relation to bone mineral density of the proximal femur in elderly men and women: a cohort study. *Nutr. Metab. (London)*. 2010; 7: 12. Cited 07.09.2015. DOI: 10.1186/1743-7075-7-12.
14. Gorgeeva L.A., Glushkova O.A., Ermolenko N.A., Popova O.S., Gareeva Ju.V., Shatalina I.V. et al. Combinations of maternal polymorphisms of CYP1A2\*1F and GST in congenital malformations in the fetus and newborn. *Meditsinskaya genetika*. 2011; 10 (11): 9-15. (in Russian)
15. Glushkova O.A., Gordeeva L.A., Shatalina I.V., Ermolenko N.A., Popova O.S., Gareeva Yu.V. et al. Association of maternal polymorphisms of genes CYP1A2\*1F and GST and their combination of congenital malformations in fetus and newborn. *Molekulyarnaya meditsina*. 2012; (2): 39-46. (in Russian)
16. Shatalina I.V., Gordeeva L.A., Voronina E.N., Popova O.S., Sokolova E.A., Ermolenko N.A. et al. Association of smoking, maternal polymorphic variants of genes GST loci M1 and T1 with a predisposition to congenital malformations in the child. *Meditsina v Kuzbasse*. 2014; 13 (3): 56-60. (in Russian)
17. Mikhaylin E.S., Ivashchenko T.E., Baranov V.S., Aylamazyan E.K. The estimation of the frequencies of GSTT1 and GSTM1 0/0 genotype in case of gestosis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2010; LIX (6): 79-85. (in Russian)
18. Sidorova I.S., Unanian A.L. Miscarriage: impaired antioxidant protection and its correction. *Rossiyskiy vestnik akusheraginekologa*. 2009; 9 (1): 14-6. (in Russian)
19. Grigoryev Yu.A., Soboleva S.V. Reproductive health as a factor of the reduced birth rates in Siberia. *Region: Ekonomika i Sotsiologiya*. 2013; (2): 215-36. (in Russian)
20. Sidelnikova V.M. Recurrent pregnancy loss – a modern view of the problem. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2007; (5): 24-7. (in Russian)
21. Bespalova O.N., Ivaschenko T.E., Tarasenko O.A., Malisheva O.V., Baranov V.S., Aylamazyan E.K. Association of glutathione-S-transferase genes M1, T1, P1 polymorphism with placental insufficiency. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2006; LV (2): 25-31. (in Russian)
22. Morales E., Sunyer J., Castro-Giner F., Estivill X., Julvez J., Ribas-Fitó N. et al. Influence of glutathione S-transferase polymorphisms on cognitive functioning effects induced by p,p'-DDT among preschoolers. *Environ Health Perspect.* 2008; 116 (11): 1581-85. Doi: 10.1289/ehp.11303.
23. Gulyayeva O.N., Kazitskaya A.S., Renge L.V., Alekseyeva M.V., Yadykina T.K., Zhukova A.G. Influence of polymorphisms of the genes of the xenobiotic biotransformation system on the formation of congenital malformations of the fetus in the women living in the environmentally unfavourable region. In: *Ecological and socio-hygienic aspects of the health of the population of Siberia: Materials of the conference and seminar [Ekologicheskiye i sotsial'no-gigiyenicheskiye aspekty zdorov'ya naseleniya Sibiri: Materialy konferentsii i seminar]*. Novokuznetsk; 2017: 85-8. (in Russian)
24. Morales E., Sunyer J., Julvez J., Castro-Giner F., Estivill X., Torrent M., De Cid R. GSTM1 polymorphisms modify the effect of maternal smoking during pregnancy on cognitive functioning in preschoolers. *J. Epidemiol.* 2009; 38 (3): 690-7. DOI.org/10.1093/ije/dyp141.
25. Ferreira de Almeida T., Bertola D.R. Microdeletion 11q13.1.q13.2 in a patient presenting with developmental delay, facial dysmorphism, and esophageal atresia: Possible role of the *GSTP1* gene in esophagus malformation. *Birth Defects Research. Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2013; 97: 463-66. DOI:10.1002/bdra.23115
26. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. Molecular cloning: a laboratory manual. In 3 volumes. 2nd Ed. NY.: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.
27. Spitsyn V.A. Biochemical human polymorphism (anthropological aspects). [Биохимический полиморфизм человека (антропологические аспекты)]. Moscow: Moscow State University; 1985. (in Russian)
28. Artamonova V.G. Actual problems of industrial ecology and prevention of occupational diseases. *Vestnik RAMN*. 1998; (1): 38-42. (in Russian)
29. Tracy T.S., Venkataramanan R., Glover D.D., Caritis S.N. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 192 (2): 633-39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.08.030>
30. Schmidt R.J., Romitti P.A., Burns T.L., Murray J.C., Browne M.L., Druschel C.M., Olney R.S. Caffeine, selected metabolic gene variants, and risk for neural tube defects. *Birth Defects Research. Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2010; 88: 560-69. DOI:10.1002/bdra.20681
31. Hong Y.C., Lee K.H., Yi C.H., Ha E.H., Christiani D.C. Genetic susceptibility of term pregnant women to oxidative damage. *Toxicol. Lett.* 2002; 129 (3): 255-262. DOI.org/10.1016/S0378-4274(02)00014-0