ISSN 0233–7657. Biopolymers and Cell. 2011. Vol. 27. N 3. P. 214–220

# Дослідження можливої ролі поліморфізму генів системи детоксикації та коагуляції крові у патогенезі втрати вагітності

**П. Ф. Татарський[1], А. М. Кучеренко[1, 2], К. Г. Хажиленко[3], В. М. Зінченко[3], І. Є. Ільїн[4], Л. А. Лівшиць[1]**

[1]Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
Вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, Україна, 03680

[2]Київський національний університет імені Тараса Шевченко, Інститут біології
Просп. Академіка Глушкова, 2, корп. 12, Київ, Україна, 03022

[3]Клініка «Ісіда»
Бульв. Івана Лепсе, 65, Київ, Україна, 03126

[4]Інститут генетики репродукції
Вул. Зоологічна, 3д, Київ, Україна, 03057

tatarskyy@yahoo.com

***Мета***. *Дослідити асоціацію поліморфних варіантів генів ферментів першої CYP1A1 (T6235C) та другої GSTM1 («0»), GSTT1 («0») і GSTP1 (A313G) фаз системи детоксикації, а також поліморфних варіантів генів білків системи коагуляції крові F2 (G20210A), F5 (G1691A) і системи обміну фолатів MTHFR (C677T) з патогенезом, що обумовлює втрату вагітності.* ***Методи***. *Поліморфні варіанти вивчали за допомогою ПЛР та ПДРФ-аналізу у 86 здорових індивідів та 109 пацієнток з втратою вагітності.* ***Результати***. *«Несприятливі» поліморфні варіанти генів GSTP1 (313G) і CYP1A1 (6235C) частіше спостерігали серед пацієнток з втратою вагітності порівняно з контрольною групою.* ***Висновки***. *Передбачається, що поліморфний варіант 313G гена GSTP1 може бути фактором спадкової схильності до втрати вагітності.*

*Ключові слова: втрата вагітності, система детоксикації, система коагуляції крові, поліморфізм ДНК.*

**Вступ**. За даними досліджень, проведених в Україні протягом 2005–2007 рр., встановлено, що кожна десята вагітність переривалася [1]. При цьому показано, що невиношування вагітності (НВ) та невдалі спроби завагітніти внаслідок перенесення морфологічно якісних ембріонів, отриманих після екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), можуть бути зумовлені хромосомними аберраціями [2]. Також передбачається, що НВ на ранніх термінах, яке в більшості випадків відбувається через порушення процесу імплантації, обумовлене генними мутаціями [2, 3].

Оскільки імплантація та ранній ембріональний розвиток є гормон-залежним процесами, а синтез і біотрансформація гормонів супроводжуються оксидативним стресом, прогнозується, що зміни в активності ферментів, залучених до цього процесу, є фактором ризику НВ [4–6].

Серед генетичних систем як об'єкт дослідження ми обрали гени, що кодують ферменти системи детоксикації (СД) – цитохром Р450 (*CYP1A1*) та глутатіонтрансферази (ГТ) класів π (*GSTP1*), μ (*GSTM1*)

© Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine, 2011

і θ (*GSTT1*). Встановлено, що для цих генів характерний значний рівень поліморфізму, а сполучення їхніх певних алельних варіантів в індивідуальному геномі суттєво впливає на ефективність роботи всієї СД [7–9].

Порушення балансу в системі згортання крові на користь гіперкоагуляції може бути причиною тромбів судин плаценти, що в свою чергу збільшує ризик втрати вагітності (ВВ). До генів-кандидатів спадкової тромбофілії належать мутації в гені ферменту метилентетрагідрофолатредуктази (*MFTHR*, C677T), а також гена V фактора системи коагуляції крові (*F5*, G1691A) та гена протромбіну (*F2*, G20210A) [10, 11].

Метою нашої роботи було дослідити асоціацію поліморфних варіантів генів ферментів першої *CYP1A1* (T6235C) та другої *GSTM1* («0»), *GSTT1* («0») і *GSTP1* (A313G) фаз системи детоксикації, а також поліморфних варіантів генів білків коагуляції крові *F2* (G20210A), *F5* (G1691A) і системи обміну фолатів *MTHFR* (C677T) з патогенезом, що обумовлює втрату вагітності.

**Матеріали і методи**. Проаналізовано три групи індивідів, сформовані з 2007-го по 2010-й рік. Група обстеження I складалася з 47 пацієнток – жінок репродуктивного віку, які мали три і більше випадків НВ в I триместрі. Група обстеження II включала 62 пацієнтки – це жінки репродуктивного віку, що мали чотири й більше невдалих спроб завагітніти після переносу в матку ембріонів нормальної життєздатності в циклі ЕКЗ. До контрольної групи III входили 86 здорових фертильних жінок – донорів ооцитів, які народили до 35 років дитину, зачату природним шляхом.

Для виявлення фактора (або сполучення факторів) у генезі порушення репродукції пацієнткам досліджуваних груп проведено клініко-лабораторне обстеження, яке включало: каріотипування подружжя та, за можливості, ворсин хоріону абортного матеріалу; вивчення ланок гемостазу поза/під час вагітності; дослідження факторів набутої (антифосфоліпідні антитіла, вовчаковий антикоагулянт) схильності до тромбофілії; вивчення функції щитоподібної залози; вивчення маткового фактора на основі проведення (за показанням) УЗД та гістероскопії; гормональне дослідження – за показанням.

Інформовану згоду на участь у дослідженні отримано від кожної учасниці. Дане дослідження схвалено біоетичним комітетом Інституту молекулярної біології та генетики НАН України.

*Генотипування*. Забір зразків венозної крови проводили у вакутейнери з 0,5 М розчином ЕДТА. ДНК виділяли з лейкоцитів периферичної крові стандартним методом [12].

Поліморфні варіанти T6235C і A313G генів *CYP1A1* і *GSTP1* детектували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ) за допомогою гідролізу продуктів ПЛР специфічними ендонуклеазами рестрикції, як у роботах [13, 14]. Для ідентифікації делецій в генах *GSTM1* і *GSTT1* ПЛР-продукти аналізували, як описано раніше [15]. Варто зазначити, що через обмеженість використаних методів детекції для генів *GSTM1* і *GSTT1* ми мали можливість ідентифікувати лише гомозиготних носіїв делеції. До решти генотипів входили як нормальні гомозиготи, так і гетерозиготні носії делеції генів *GSTM1* і *GSTT1*.

Поліморфні варіанти C677T, G1691A і G20210A генів *MTHFR*, *F5* і *F2* детектували, як у публікації [10].

ПЛР-фрагменти досліджуваних локусів і продукти гідролізу ампліфікованих ділянок фракціонували за допомогою електрофорезу в 2 %-му агарозному та/або 7 %-му поліакриламідному гелях (ПААГ).

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакетів програм MDR та OpenEpi, а також критерію Fisher exact test і розрахунку відношення шансів OR [16, 17].

**Результати і обговорення.** У результаті молекулярно-генетичного аналізу поліморфних варіантів генів ферментів першої *CYP1A1* (T6235C) та другої *GSTM1* («0»), *GSTT1* («0») і *GSTP1* (A313G) фаз системи детоксикації, а також поліморфних варіантів генів білків коагуляції крові *F2* (G20210A), *F5* (G1691A) і системи обміну фолатів *MTHFR* (C677T) у групах обстеження встановлено розподіл генотипів і виявлених алельних варіантів (таблиця).

Внаслідок порівняльного аналізу не знайдено статистично достовірних відмінностей за частотою

*Розподіл генотипів та алельних варіантів у групах обстеження*

| Локус | Контрольна група, *n* = 86 | Обстежена група I, *n* = 47 | Обстежена група II, *n* = 62 | Локус | Контрольна група, *n* = 86 | Обстежена група I, *n* = 47 | Обстежена група II, *n* = 62 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *CYP1A1* T6235C | | | | *F5* G1691A | | | |
| Генотип, *n* (%) | | | | Генотип, *n* (%) | | | |
| TT | 72 (83,7) | 37 (78,7) | 52 (83,9) | GG | 81 (94,2) | 46 (97,9) | 60 (96,8) |
| TC | 12 (14) | 10 (21,3) | 10 (16,1) | GA | 5 (5,8) | 1 (2,1) | 2 (3,2) |
| CC | 2 (2,3) | 0 (0) | 0 (0) | AA | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Алель, *n* (%) | | | | Алель, *n* (%) | | | |
| T | 156 (90,7) | 84 (89,4) | 114 (91,9) | G | 167 (97,1) | 93 (98,9) | 122 (98,4) |
| C | 16 (9,3) | 10 (10,6) | 10 (8,1) | A | 5 (2,9) | 1 (1,1) | 2 (1,6) |
| *GSTP1* A313G | | | | *F2* G20210A | | | |
| Генотип, *n* (%) | | | | Генотип, *n* (%) | | | |
| AA | 57 (66,3) | 21 (44,7) | 32 (51,6) | GG | 83 (96,5) | 46 (97,9) | 61 (98,4) |
| AG | 24 (27,9) | 23 (48,9) | 23 (37,1) | GA | 3 (3,5) | 1 (2,1) | 1 (1,6) |
| GG | 5 (5,8) | 3 (6,4) | 7 (11,3) | AA | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| AG + GG | 29 (33,7) | 26 (55,3)* | 30 (48,4)** | Алель, *n* (%) | | | |
| Алель, *n* (%) | | | | G | 169 (98,3) | 93 (98,9) | 123 (99,2) |
| A | 138 (80,2) | 65 (69,1) | 87 (70,2) | A | 3 (1,7) | 1 (1,1) | 1 (0,8) |
| G | 34 (19,8) | 29 (30,9)* | 37 (29,8)** | *MTHFR* C677T | | | |
| *GSTM1* «0» | | | | Генотип, *n* (%) | | | |
| Генотип, *n* (%) | | | | CC | 44 (51,2) | 26 (55,3) | 28 (45,2) |
| +/+ та +/«0» | 39 (45,3) | 19 (40,4) | 35 (56,5) | CT | 33 (38,3) | 19 (40,4) | 31 (50) |
| «0»/«0» | 47 (54,7) | 28 (59,6) | 27 (43,5) | TT | 9 (10,5) | 2 (4,3) | 3 (4,8) |
| *GSTT1* «0» | | | | Алель, *n* (%) | | | |
| Генотип, *n* (%) | | | | C | 121 (70,3) | 71 (75,5) | 87 (70,2) |
| +/+ та +»/«0» | 66 (76,7) | 40 (85,1) | 49 (79) | T | 51 (29,7) | 23 (24,5) | 37 (29,8) |
| «0»/«0» | 20 (23,3) | 7 (14,9) | 13 (21) | | | | |

П р и м і т к а. *n* – кількість індивідів; **статистично достовірна різниця (P < 0,05) між групою обстеження I та контрольною групою; *статистично достовірна різниця (P < 0,05) між групою обстеження II та контрольною групою; *CYP1A1*: T – 6235T, C – 6235C; *GSTM1*: «0» (делеція) – «0»/«0», + (норма) – +/+ та «0»/+; *GSTT1*: «0» (делеція) – «0»/«0», + (норма) – +/+ та «0»/+; *GSTP1*: A – 313A, G – 313G; *F2*: A – 20210A; G – 20210G; *F5*: A – 1691A; G – 1691G; *MTHFR*: T – 677T, C – 677C.

поліморфних варіантів генів білків коагуляції крові *F2* та *F5*, а також системи обміну фолатів *MTHFR* у групах обстеження I, II і контрольній групі.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами цілої низки досліджень щодо відсутності асоціації між протромботичними мутаціями та ВВ у першому триместрі [18, 19]. Обговорюється можливість того, що у носіїв мутацій *F2* (G20210A), *F5* (G1691A) та *MTHFR* (C677T) може спостерігатися недостатність плацентарного кровопостачання і, як

наслідок, ішемія плаценти. Однак, скоріше за все, ці процеси відіграють вирішальну роль на пізніших етапах ембріогенезу. Про це свідчать результати досліджень, де встановлено асоціацію між даними мутантними варіантами та втратою вагітності на пізніх термінах вагітності [19, 20].

Також не визначено статистично достовірних відмінностей за частотою гомозиготних носіїв делеції генів *GSTM1* і *GSTT1* у групах обстеження I, II та контрольній групі. Суперечливі дані стосовно асоціації генів *GSTM1* і *GSTT1* з невиношуванням вагітності отримано у дослідженні авторів [21], де встановлено асоціацію для делеції гена *GSTM1* і в той же час відсутність асоціації для делеції гена *GSTT1*. В іншій роботі не виявлено асоціації для делеції гена *GSTM1* [22]. Подібні розбіжності наводять на думку про необхідність розширення досліджуваних і контрольних груп, залучених до аналізу асоціації. З іншого боку, такі суперечливі результати можна пояснити за рахунок отриманих нещодавно даних про існування іншого делеційного поліморфізму локусу *GSTT2B*, локалізованого всередині інвертованого повтору розміром 61 тис. п. н. Показано, що послідовність *GSTT2B* – це дуплікована копія гена *GSTT2*, який є єдиним геном – паралогом гена *GSTT1* людини [23]. У ході популяційних досліджень встановлено, що делеційний поліморфізм гена *GSTT2B* нерівноважний за зчепленням із сусіднім делеційним поліморфізмом гена *GSTT1* у популяції європеоїдів [23]. Алелі, які мають делецію за обома послідовностями, зустрічаються досить рідко, що може свідчити на користь негативного добору проти такого геномного варіанта. І дійсно, було визначено, що експресія гена *GSTT2* істотно знижена у разі наявності делеції послідовності *GSTT2B* [23]. Таким чином, можна припустити, що даний елемент є регуляторним відносно активності гена *GSTT2*, тобто у разі делецій послідовностей генів *GSTT1* і *GSTT2* буде мати місце різке зниження ГТ активності, оскільки ген *GSTT1* делетований, а активність гена *GSTT2* знижена внаслідок делеції його регуляторного елемента *GSTT2B*. Тобто одним із пояснень розбіжності в даних про асоціацію гомозиготної делеції гена *GSTT1* з мультифакторними захворюваннями і, зокрема НВ, є те, що в них не визначається делеція *GSTT2B*, і ми, як і інші дослідники, не можемо розрізнити генотипи, де є делетованим лише ген *GSTT1*, від генотипів, де поряд з делецією цього гена відбувається ще й зниження активності гена *GSTT2* внаслідок делеції регуляторної послідовності *GSTT2B* [23]. Стосовно функціональної значущості делеції гена *GSTM1* існують різні думки, але з огляду на те, що цей ген, як і інші гени, що кодують ГТ класу μ, виник внаслідок множинної дуплікації більш древнього гена родини ГТ класу θ [24], можна зробити припущення про відсутність суттєвого впливу на загальний рівень ГТ активності даної геномної послідовності. Тобто на індивідів, гомозиготних за делецією гена *GSTM1*, практично не діє негативний селективний тиск, про що свідчить широке розповсюдження індивідів з таким генотипом, частота яких сягає 54,7 %, за нашими результатами, і коливається від 47,6 % у Польщі [25] до 54 % у Німеччині [26].

Тенденцію до підвищення частоти індивідів – гетерозигот за поліморфним алелем 6235C гена *CYP1A1* спостерігали в групі обстеження I (21,3 %) і II (16,1 %) у порівнянні з контрольною групою (14 %), проте виявлені відмінності не були статистично вірогідними. З літературних даних відомо, що поліморфний варіант гена *CYP1A1*, обумовлений мононуклеотидною заміною T6235C, кодує білковий продукт зі зміненою активністю [7]. Отримані нами дані про підвищення частоти поліморфного алеля 6235C гена *CYP1A1* у пацієнток з НВ та невдалими спробами завагітніти після ЕКЗ можуть вказувати на його причетність до патогенезу ВВ, що узгоджується з результатами інших авторів [14].

Також встановлено, що сумарна частота гетеро- і гомозиготних носіїв поліморфного алеля 313G гена *GSTP1* (55,3 %) серед пацієнтів у групі обстеження I є статистично вірогідно вищою ($P < 0,05$) порівняно з контрольною групою (33,7 %). Ризик ВВ для носіїв даного поліморфного алеля збільшується майже у 2,5 разу (OR = 2,433, CI – 95 %: 1,175–5,0431). У групі обстеження II частота генотипів з даною мононуклеотидною заміною (48,4 %) також виявилася статистично вірогідно вищою ($P < < 0,05$) відносно контрольної групи. Подібну закономірність спостерігали і для частот даного алеля у

відповідних групах. У деяких дослідженнях встановлено, що глутатіонтрансфераза класу π, яка кодується геном *GSTP1*, експресується в репродуктивному тракті і плаценті [14]. Також отримано дані стосовно того, що генетичний поліморфізм, обумовлений мононуклеотидною заміною A313G в гені *GSTP1*, спричиняє появу менш функціонально активної форми відповідного ферменту [4, 7, 14].

Одержані нами дані про достовірне підвищення частоти індивідів – носіїв поліморфного варіанта 313G гена *GSTP1* у жінок з невиношуванням вагітності та невдалими спробами ЕКЗ у порівнянні з контрольною групою свідчать на користь важливості даного ферменту у функціональній системі мати–плацента–плід. Після запліднення та дроблення для успішної імплантації бластоцисти важливо, щоб в ендометрії матки реалізувалися всі необхідні процеси диференціювання клітин для формування так званого «вікна імплантації» [27, 28]. Після створення «вікна імплантації» відбуваються адгезія та інвазія трофобласта бластоцисти до ендометрію. При інвазії трофобласта в стінку матки організм матері відповідає розвитком імунної та запальної реакції. Даний феномен необхідний для своєчасної утилізації зруйнованих тканин мікрооточення і стимуляції росту самого трофобласта [27, 28].

Необхідною умовою успішної інвазії є вивільнення клітинами трофобласта протеолітичних ферментів, які забезпечують дисоціацію муцину, що вкриває клітини міометрію [28]. У результаті пошкодження цих клітин у зоні інвазії трофобласта розвивається процес запалення. При цьому в місці ушкодження відбувається розширення судин, необхідне для забезпечення надходження лімфоцитів і фагоцитів [29].

Відомо, що низка протизапальних цитокінів стимулюють ріст і розвиток плоду і активуються при розвитку запальних реакцій. Можна припустити, що при фізіологічній вагітності дані процеси хоч і не є «нормальними» з точки зору метаболізму здорових тканин, але відповідають потребам обох організмів і є своєрідним компромісом між умовами, оптимальними для розвитку плода, і умовами, що забезпечують нормальне існування материнського організму [27]. Вважають, що така рівновага є досить крихкою. Тому наявність будь-якого негативного компонента може призвести до зриву метаболізму та розвитку каскаду патологічних реакцій [27].

Встановлено, що в місцях ушкодження тканин у зоні інвазії виділяються активні форми кисню (АФК). Показано також, що ці АФК беруть участь у синтезі простагландинів, які в свою чергу впливають на тонус судин та м'язового шару матки [30, 31]. Виявлено, що АФК, які утворюються в результаті інвазії плоду, можуть активувати експресію генів, продукти яких беруть участь в імунній відповіді матері [32]. Експериментально доведено, що фактор некрозу пухлин (TNF-α), експресію якого теж підсилюють АФК, у свою чергу, стимулює експресію муцину (MUC-1), який забезпечує захист як від інфекцій, так і передчасної імплантації [33–35]. Таким чином, можна зробити припущення, що із зростанням рівня АФК в системі мати–плід збільшується рівень прозапальних факторів.

Як згадувалося вище, глутатіонтрансфераза класу π експресується в репродуктивному тракті та плаценті і здійснює ферментативну кон'югацію великої кількості субстратів, включаючи АФК, які здатні взаємодіяти з тіольною групою глутатіону. Отже, можна припустити, що в результаті зменшення активності плацентарного ферменту гена *GSTP1* має місце оксидативний стрес, який і є основною причиною розвитку процесу токсемії при НВ, за якого в плаценті відбувається ушкодження білків, ліпідів і нуклеїнових кислот, що спричиняє утворення токсичних речовин [36]. Вважають, що найсуттєвіше пошкодження здійснюється при окисненні білків родини макроглобулінів, зокрема, асоційованого з вагітністю білка плазми А (PAPP-A). Встановлено, що саме ця група білків активно бере участь у регуляції міжклітинних взаємодій за норми і набуває особливого значення при виникненні та розвитку вагітності [36].

Отже, наші дані відносно підвищення частоти індивідів – носіїв поліморфного варіанта 313G гена *GSTP1* у жінок з невиношуванням вагітності та невдалими спробами ЕКЗ у порівнянні з контрольною групою є віддзеркаленням того, що саме у індивідів – носіїв даного поліморфного варіанту внаслідок зниження ензиматичної активності фер-

менту глутатіонтрансферази класу π додатково зростає рівень АФК. Це спричиняє порушення ефективності формування функціональної системи мати–плацента–плід.

На основі встановленої асоціації алельного варіанта 313G гена *GSTP1* із порушенням ембріогенезу та відсутності такої закономірності щодо делеційного поліморфізму генів *GSTT1* і *GSTM1* можна прогнозувати ключову роль даного ферменту у детоксикації екзогенних і ендогенних субстратів.

Очевидно, що саме такі порушення призводять до ВВ після імплантації у першому триместрі та невдалих спроб ЕКЗ, коли імплантації взагалі не спостерігається.

Спираючись на отримані нами дані можна зробити висновок стосовно того, що поліморфний варіант 313G гена *GSTP1* може бути фактором спадкової схильності до ВВ. Аналіз алельного поліморфізму гена *GSTP1* у програмах генетичного тестування жінок репродуктивного віку дозволить виявити групу ризику ВВ і розробити індивідуальні схеми профілактики і терапії.

*P. F. Tatarskyy[1], A. M. Kucherenko[1, 2], K. G. Khazhilenko[3], V. M. Zinchenko[3], I. E. Ilyin[4], L. A. Livshits[1]*

Study of the possible role of polymorphisms of the detoxication and coagulation system genes in pathogenesis of pregnancy loss

[1]Institute of Molecular Biology and Genetics NAS of Ukraine
150, Akademika Zabolotnoho St., Kyiv, Ukraine, 03680

[2]Taras Shevchenko National University of Kyiv, Institute of Biology
2, Akademika Glushkova Ave., Building 12, Kyiv, Ukraine, 03022

[3]«ISIDA» clinic
65, Ivana Lepse Boulevard, Kyiv, Ukraine, 03126

[4]Reproductive Genetics Institute
3d, Zoolohichna St, Kyiv, Ukraine, 03057

Summary

***Aim***. *To study association of polymorphisms of the genes of the first CYP1A1 (T6235C) and second GSTM1 («0»), GSTT1 («0»), GSTP1 (A313G) phases of detoxication system as well as polymorphic variants of the genes of proteins of coagulation system F2 (G20210A), F5 (G1691A), and folate metabolism system MTHFR (C677T) with pathogenesis of pregnancy loss.* ***Methods***. *Polymorphic variants were analyzed using PCR followed by RFLP analysis in 86 healthy individuals and in 109 patients with different types of pregnancy loss.* ***Results***. *Unfavorable polymorphic variants GSTP1 (313G) and CYP1A1 (6235C) were observed more frequently in the patients with pregnancy loss comparing to the control group.* ***Conclusions***. *We assume that the 313G polymorphic variant of GSTP1 gene may be considered as a factor of hereditary susceptibility to pregnancy loss.*

*Keywords: pregnancy loss, detoxication system, blood coagulation system, DNA polymorphism,*

*П. Ф. Татарский, А. М. Кучеренко, К. Г. Хажиленко, В. М. Зинченко, И. Е. Ильин, Л. А. Лившиц*

Исследования возможной роли полиморфизма генов системы детоксикации и коагуляции крови в патогенезе потери беременности

Резюме

***Цель***. *Исследовать ассоциацию полиморфных вариантов генов первой CYP1A1 (T6235C) и второй GSTM1 («0»), GSTT1 («0») и GSTP1 (A313G) фаз системы детоксикации, а также полиморфных вариантов генов белков системы коагуляции крови F2 (G20210A), F5 (G1691A) и системы обмена фолатов MTHFR (C677T) с патогенезом, обусловливающим потерю беременности.* ***Методы***. *Полиморфные варианты изучали с помощью ПЦР и ПДРФ анализа у 86 здоровых индивидов и 109 пациенток с потерей беременности.* ***Результаты***. *«Неблагополучные» полиморфные варианты генов GSTP1 (313G) и CYP1A1 (6235C) чаще наблюдались среди пациенток с потерей беременности по сравнению с контрольной группой.* ***Выводы***. *Предполагается, что полиморфный вариант 313G гена GSTP1 может быть фактором наследственной предрасположенности к потере беременности.*

*Ключевые слова: потеря беременности, система детоксикации, система коагуляции крови, полиморфизм ДНК.*

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Dubossarskaia Z. M., Duka Yu. M.* Nevinoshuvannya vagitnosti // Zdorov'ya Ukraïny.–2007.–N 9.–P. 62.
2. *Zhuk S. I., Kalinka J., Sidelcikova V. M.* Nevynashivanie beremennosti: novyy vzglyad na staruyu problemu // Zdorov'ya Ukraïny.–2007.–N 5/1.–P. 3–5.
3. *Ivashchenko T. E., Shved N. Iu., Kramareva N. A., Ailamazian E. K., Baranov V. S.* Analysis of the polymorphic alleles of genes encoding phase 1 and phase 2 detoxication enzymes in patients with endometriosis // Genetika.–2003.–**39**, N 4.–P. 525– 529.
4. *Kolesnichenko L. S., Kulinskii V. I.* Glutationtransferazy // Uspekhi Sovremennoy Biologii.–1989.–**107**, N 2.–P. 179–194.
5. *Korsak V., Vassilyeva O., Isakova E., Kirsanov A.* Oslozhneniya VRT/EKO // Zhinochyi likar.–2008.–N 2.–P. 10.
6. *Grishchenko V. I., Grishchenko M. G.* Istoriya sozdaniya i razvitiya vspomogatel'nych reproduktivnych technologiy v Ukraine // Meditsinskie aspekty zdorov'ya zhenshchiny.–2008.–N 4 (13).–P. 91–94.
7. *Baranov V. S., Baranova E. V., Ivaschenko T. E., Aseev M. V.* Human genome and «predisposition» genes (Introduction into predictive medicine).–St. Petersburg: Intermedika, 2002.– 272 p.
8. *Raunio H., Pelkonen O.* Cancer genetics: genetic factors in the activation and inactivation of chemical carcinogens // Drugs, Diet and Disease. Mechanistic Approaches to Cancer / Eds C. Ioannides, D. F. V. Lewis.–New York: Ellis Horwood, 1995.– Vol. l.–P. 229–258.
9. *Archakov A. I.* Mikrosomal'noe okislenie.–St. Petersburg: Nauka, 1975.–326 p.
10. *Koksal V., Baris I., Etlik O.* Primer-engineered multiplex PCR–RFLP for detection of *MTHFR* C677T, prothrombin G20210A

and factor V Leiden mutations // Exp. Mol. Pathol.–2007.–**83**, N 1.–P. 1–3.
11. *Lindqvist P. G., Zoller B., Dahlback B.* Improved hemoglobin status and reduced menstrual blood loss among female carriers of factor V Leiden – an evolutionary advantage? // Thromb. Haemost.–2001.–**86**, N 4.–P. 1122–1123.
12. *Maniatis T., Fritsch E. F., Sambrook J.* Molecular cloning: a laboratory manual.–New York: Cold Spring Harbor Lab. press, 1982.–545 p.
13. *Wu M. T., Ho C. K., Huang S. L., Yeh Y. F., Liu C. L., Mao I. F., Christiani D. C.* Modulating influence of cytochrome P-450 *Msp*I polymorphism on serum liver function profiles in coke oven workers // Occup. Environ. Med.–1999.–**56**, N 3.–P. 159–163.
14. *Zusterzeel P. L., Nelen W. L., Roelofs H. M., Peters W. H., Blom H. J., Steegers E. A*. Polymorphism in biotransformation enzymes and the risk for recurrent early pregnancy loss // Mol. Hum. Reprod.–2000.–**6**, N 5.–P. 474–478.
15. *Livshyts H. B., Kravchenko S. A., Tatarskyi P. F., Sudoma I. A., Livshits L. A.* Molecular-genetics analysis of natural and stimulated ovulation impairment // Cytology and genetics.–2008.–**42**, N 2.–P. 63–69.
16. *Moore J. H.* Computational analysis of gene-gene interactions using multifactor dimensionality reduction // Expert Rev. Mol. Diagn.–2004.–**4**, N 6.–P. 795–803.
17. *Sullivan K. M., Dean A., Soe M. M*. OpenEpi: a web-based epidemiologic and statistical calculator for public health // Public Health Rep.–2009.–**124**, N 3.–P. 471–474.
18. *Hashimoto K., Shizusawa Y., Shimoya K., Ohashi K., Shimizu T., Azuma C., Murata Y*. The factor V Leiden mutation in Japanese couples with recurrent spontaneous abortion // Hum. Reprod.–1999.–**14**, N 7.–P. 1872–1874.
19. *Sottilotta G., Oriana V., Latella C., Luise F., Piromalli A., Ramirez F., Mammи C., Santoro R., Iannaccaro P., Muleo G., Lombardo V. T*. Genetic prothrombotic risk factors in women with unexplained pregnancy loss // Thromb. Res.–2006.–**117**, N 6.–P. 681–684.
20. *Mitic G., Kovac M., Povazan L., Magic Z., Djordjevic V., Salatic I., Mitic I., Novakov-Mikic A*. Inherited thrombophilia is associated with pregnancy losses that occur after 12$^{th}$ gestational week in Serbian population // Clin. Appl. Thromb. Hemost.–2010.–**16**, N 4. P. 435–439.
21. *Sata F., Yamada H., Kondo T., Gong Y., Tozaki S., Kobashi G., Kato E. H., Fujimoto S., Kishi R*. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and the risk of recurrent pregnancy loss // Mol. Hum. Reprod.–2003.–**9**, N 3.–P. 165–169.
22. *Hirvonen A., Taylor J. A., Wilcox A., Berkowitz G., Schachter B., Chaparro C., Bell D. A*. Xenobiotic metabolism genes and the risk of recurrent spontaneous abortion // Epidemiology.–1996.–**7**, N 2.–P. 206–208.
23. *Zhao Y., Marotta M., Eichler E. E., Eng C., Tanaka H*. Linkage disequilibrium between two high-frequency deletion polymorphisms: implications for association studies involving the glutathione-S transferase (GST) genes // PLoS Genet.–2009.–**5**, N 5.–e1000472.
24. *Frova C*. Glutathione transferases in the genomics era: new insights and perspectives // Biomol Eng.–2006.–**23**, N 4.–P. 149–169.
25. *Kargas C., Krupa R., Walter Z*. Combined genotype analysis of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms in a Polish population // Hum. Biol.–2003.–**75**, N 2.–P. 301–307.
26. *Kempkes M., Golka K., Reich S., Reckwitz T., Bolt H. M.* Glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 null genotypes as potential risk factors for urothelial cancer of the bladder // Arch. Toxicol.–1996.–**71**, N 1–2.–P. 123–126.
27. *Dimitriadis E., White C. A., Jones R. L., Salamonsen L. A*. Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation // Hum. Reprod. Update.–2005.–**11**, N 6.–P. 613–630.
28. *Lindenberg S.* Experimental studies on the initial trophoblast endometrial interaction // Dan. Med. Bull.–1991.–**38**, N 5.–P. 371–380.
29. *Williams T. J., Peck M. J.* Role of prostaglandin-mediated vasodilatation in inflammation // Nature.–1977.–**270**, N 5637.–P. 530–532.
30. *Giles H., Leff P., Bolofo M. L., Kelly M. G., Robertson A. D.* The classification of prostaglandin DP-receptors in platelets and vasculature using BW A868C, a novel, selective and potent competitive antagonist // Br. J. Pharmacol.–1989.–**96**, N 2.–P. 291–300.
31. *Murakami M., Kudo I.* Diversity and regulatory functions of mammalian secretory phospholipase A2s // Adv. Immunol.–2001.–**77**.–P. 163–194.
32. *Miyazaki T., Sueoka K., Dharmarajan A. M., Atlas S. J., Bulkley G. B., Wallach E. E.* Effect of inhibition of oxygen free radical on ovulation and progesterone production by the *in-vitro* perfused rabbit ovary // J. Reprod. Fertil.–1991.–**91**, N 1.–P. 207–212.
33. *Koga T., Kuwahara I., Lillehoj E. P., Lu W., Miyata T., Isohama Y., Kim K. C.* TNF-alpha induces *MUC1* gene transcription in lung epithelial cells: its signaling pathway and biological implication // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.–2007.–**293**, N 3.–P. L693–701.
34. *Meseguer M., Aplin J. D., Caballero-Campo P., O'Connor J. E., Martin J. C., Remohi J., Pellicer A., Simon C.* Human endometrial mucin MUC1 is up-regulated by progesterone and down-regulated *in vitro* by the human blastocyst // Biol. Reprod.–2001.–**64**, N 2.–P. 590–601.
35. *Fialova L., Malbohan I., Kalousova M., Soukupova J., Krofta L., Stipek S., Zima T.* Oxidative stress and inflammation in pregnancy // Scand. J. Clin. Lab. Invest.–2006.–**66**, N 2.–P. 121–127.
36. *Cadden K. A., Walsh S. W.* Neutrophils, but not lymphocytes or monocytes, infiltrate maternal systemic vasculature in women with preeclampsia // Hypertens Pregnancy.–2008.–**27**, N 4.–P. 396–405.

UDC 575.11 + 577.21
Received 20.01.11