

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫХ ВАРИАНТОВ СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ В ФОРМИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕСТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА

¹Полтанова А.А., ¹Агаркова Л.А., ¹Бухарина И.Ю.

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» Сибирского отделения РАМН, Томск, Россия (634063, г. Томск, ул. С. Лазо, 5), e-mail: perinat@tomsk.net

Большинство осложнений беременности имеет в своей основе генетическую предрасположенность. Большое внимание в последнее время уделяется изучению генов «предрасположенности». Восприимчивость организма к вредным воздействиям окружающей среды зависит от активности ферментов детоксикации ксенобиотиков. В работе представлены современные литературные данные о влиянии генетически детерминированных нарушений в системе метаболизма ксенобиотиков на формирование осложненного течения гестационного процесса на примере такого мультифакториального осложнения, как недонашивание беременности. Показана роль генов ферментов II фазы метаболизма ксенобиотиков – глутатион-S-трансфераз – в формировании осложнений беременности. Рассмотрены основные патогенетические механизмы невынашивания беременности и плацентарной дисфункции при наличии мутаций в генах II фазы метаболизма ксенобиотиков.

Ключевые слова: ксенобиотики, система детоксикации, полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз GSTM1, GSTT1, GSTP1, недонашивание беременности.

THE FUNCTIONAL DIFFERENCES OF THE GENETICALLY DETERMINED VARIANTS OF THE XENOBIOTIC DETOXICATION SYSTEM IN FORMATION OF PREGNANCY COMPLICATIONS

¹Poltanova A.A., ¹Agarkova L.A., ¹Bukharina I.Y.

¹Federal State Budgetary Establishment Research Institution for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Russian Academy of Medical Science, Siberian Branch (Tomsk, Russia, 634063, Lazo street, 5) e-mail: perinat@tomsk.net

The majority of pregnancy complications have in their base the genetic predisposition. Last years the great attention is paid to the investigation of the predisposition genes. The susceptibility of the organism to adverse environment influence depends on the activity of the ferments of xenobiotic detoxication. The contemporary literatory data about the influence of genetic disturbances in the system of xenobiotic metabolism in the formation of pregnancy are performed. The role of the ferments of II phase xenobiotic metabolism - glutathion-S-transferase - was showed in the formation of pregnancy complications. The main pathogenetic mechanisms of formation of miscarriage of pregnancy and placental disfunction in case of gene mutation in II phase of xenobiotic metabolism are considered.

Keywords: xenobiotics, detoxication system, gene polymorphism GSTM1, GSTT1, GSTP1, miscarriage of pregnancy.

Улучшение репродуктивного здоровья населения и повышение уровня рождаемости является одним из основных направлений государственной политики. Однако современные реалии таковы, что самопроизвольно в Российской Федерации прерывается каждая 5-я беременность; это ведет к нерождению более 180000 детей в год (Радзинский В.Е., 2004). Частота недонашивания беременности составляет 10–25 % от общего числа беременностей. На долю недоношенных детей приходится до 50 % случаев мертворождений, 60–70 % ранней неонатальной и 65–75 % детской смертности [12]. Перинатальная смертность при преждевременных родах в 33 раза выше, чем при родах в срок.

Недонашивание беременности рассматривают с позиций мультифакториального заболевания как универсальный интегрированный ответ женского организма на любое

неблагополучие в состоянии здоровья беременной, плода и окружающей среды, результат действия функционально ослабленных вариантов (аллелей) множества генов на фоне неблагоприятных внешних и внутренних факторов. [11]. Роль генетического и средового факторов различна в каждом конкретном случае [6].

Работами современных отечественных и зарубежных специалистов показано, что одним из важных аспектов для понимания патогенеза осложненного течения гестационного процесса является неблагоприятная гигиеническая ситуация. Во время беременности, когда происходит перенапряжение или срыв адаптационных механизмов гомеостаза, экологическая составляющая вносит значимый вклад в формирование осложненного течения беременности.

Не вызывает сомнений, что большинство осложнений беременности имеет в своей основе генетическую предрасположенность. В последнее время большое внимание уделяется изучению полиморфных аллелей генов «предрасположенности»; в отличие от мутаций, приводящих к патологическим изменениям и снижающим жизнеспособность, генетические полиморфизмы проявляются в фенотипе менее отчетливо. Однако они не всегда нейтральны и значительно чаще приводят к появлению продуктов обмена с несколько измененными физико-химическими свойствами и параметрами функциональной активности [2].

Во многих исследованиях показано, что восприимчивость организма к вредным воздействиям окружающей среды зависит от активности ферментов детоксикации ксенобиотиков. Доказано, что репродуктивная система женщины является наиболее чувствительной к техногенному загрязнению окружающей среды [32]. При наличии ослабленных вариантов генов метаболизма ксенобиотиков увеличивается риск возникновения таких заболеваний, как эндометриоз, миома матки; показана взаимосвязь указанных полиморфизмов с развитием осложнений беременности: гестоза, плацентарной недостаточности [2, 4, 5, 16].

Наиболее изучена в настоящее время роль генов I фазы метаболизма ксенобиотиков – цитохрома P450 и генов II фазы – глутатион-S-трансфераз (GST) [21]. Наибольший интерес для акушерства представляет полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз. Данная ферментная система представлена мультигенным семейством ферментов, которые катализируют взаимодействие глутамата с электрофильными атомами N, C, O, S и отвечают за конъюгацию сульфгидрильных групп с молекулами ксенобиотиков. Субстратами глутатион-S-трансфераз являются широко распространенные загрязнители окружающей среды: продукты сгорания бензина, органические растворители, побочные продукты синтеза пластиков. Глутатион-S-трансферазы высокоспецифичны к глутатиону, но не специфичны ко

второму субстрату. Общее количество субстратов GST превышает три тысячи. Обязательно, чтобы субстрат был гидрофобным.

Известно, что глутатион-S-трансферазы присутствуют в самых разных тканях, обнаруживая выраженные межтканевые различия, и начинают экспрессироваться еще в эмбриональном периоде развития [28]. К настоящему моменту наиболее изученными являются следующие классы фермента: GSTM (мю), GSTT (тэта) и GSTP (пи). Синтез глутатионовых S-трансфераз кодируется различными генами, полиморфизм которых может приводить к синтезу ферментов с измененной активностью [8, 28].

Ген GSTM картирован на длинном плече хромосомы 1 (1p13.3). Кодируемые им глутатион-S-трансферазы класса μ экспрессируются в печени, клетках крови, мышцах и тканях мозга. В различных популяциях широко распространен «нулевой» аллель GSTM1 0. Данный аллель возник в результате протяженной делеции (около 15 тысяч последовательностей нуклеотидов), при этом РНК и белковый продукт вообще не синтезируются. Частота гомозигот по нулевому аллелю в различных этнических группах варьирует от 35 до 50 % [14].

Ген GSTT1 картирован на хромосоме 22 (22q11.2). В гене GSTT1 описано 2 аллельных варианта GSTT1 A и GSTT1 0. В связи с обширной делецией в структурной части гена до 25 % представителей европеоидной расы и до 52 % представителей желтой расы оказываются гомозиготными по «нулевому» аллелю гена GSTT1 [24]. Установлено, что у индивидуумов с «нулевым» генотипом гена GSTT1 снижена способность к метаболизму некоторых канцерогенов, включая 1,3-бутадиен, метилбромид, оксид этилена, хлорметаны [7].

Ген GSTP1 локализован на хромосоме 11 (11q13). Его продукт является основной изоформой, экспрессирующейся в репродуктивном тракте и плаценте. Генетический полиморфизм обусловлен заменой нуклеотидов 313 и 341 положений в гене GSTP1, что приводит к образованию трех функционально различных изоформ фермента. GSTP1 A содержит изолейцин в положении 105 и аланин в положении 114; в GSTP1 B в 105 положении находится валин и аланин в 114; GSTP1 C также имеет валин в положении 105 и, кроме того, валин в положении 114. Обе замены находятся в активном центре фермента и приводят к значительному снижению функциональной активности мутантных форм [2, 14]. При мутации 105Val в 7 раз увеличивается каталитическая активность фермента по отношению к полициклическим ароматическим соединениям, но в 3 раза снижена активность по отношению к 1-хлор-2,4-динитробензену [7].

Ассоциация функционально ослабленных аллелей гена GSTM1 с привычной потерей плода на ранних сроках впервые была показана в 1996 г. [26]. Позднее другими

исследователями была установлена достоверная ассоциация привычного невынашивания беременности, с наличием функционально ослабленных аллелей всех трех генов II фазы детоксикации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1 и GSTP1 [4, 5]. Согласно полученным результатам, относительный риск развития плацентарной недостаточности у пациентов, имеющих нулевой генотип гена GSTM1 в плацентах, повышен почти в 3 раза [5]. Известно, что ген GSTP1 контролирует синтез фермента, который экспрессируется в основном в репродуктивном тракте и плаценте [24]. В связи с этим авторы предположили, что при наличии функционально ослабленного генотипа инактивация ксенобиотиков в плаценте происходит особенно медленно. В таких условиях неблагоприятное воздействие токсичных метаболитов на организм может проявляться достаточно сильно и существенно увеличивать риск возникновения плацентарной недостаточности и как следствие внутриутробной задержки развития плода. По данным исследования у пациентов, имеющих генотип A\C гена GSTP1, относительный риск развития плацентарной недостаточности повышен в 4 раза [5].

Есть работы, свидетельствующие об отсутствии связи полиморфных вариантов гена GSTM1, с привычным невынашиванием беременности, однако обнаружена статистически значимая связь с количеством самопроизвольных абортов для «ненулевого» генотипа GSTT1 [13, 33].

Таким образом, не вызывает сомнений, что глутатион-S-трансферазы играют важную роль во взаимодействии организма со средовыми факторами и их уровень можно рассматривать в качестве маркеров нарушений метаболизма ксенобиотиков [9].

Патогенез невынашивания беременности и плацентарной дисфункции при наличии мутаций в генах метаболизма ксенобиотиков до конца не изучен. Известно, что плацента осуществляет множество функций – трофика и белковый синтез, гормоновыделение и гормономодуляция, синтез биологически активных веществ, антиоксическая функция выделения метаболитов, регуляция процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы [5, 10]. Глутатион-S-трансферазы активно участвуют в обезвреживании продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), восстанавливают органические гидроперекиси в спирты, изомеризуют некоторые стероиды и простагландины; глутатион-опосредованная детоксикация играет ключевую роль в обеспечении устойчивости клеток к продуктам перекисного окисления липидов, в связи с чем, дисбаланс ферментов метаболизма ксенобиотиков влечет за собой изменение активности системы перекисного окисления липидов [7, 20]. Один из фундаментальных механизмов биохимической адаптации, учитывающий метаболическую регуляцию плаценты, связан с системами генерации активных форм кислорода и функциональным состоянием многокомпонентной антиоксидантной защиты [19]. Физиологическая беременность характеризуется развитием

окислительного стресса, являющегося одним из центральных механизмов общей системы адаптации к новым условиям состояния организма женщины, при которой наблюдается сбалансированное состояние прооксидантной и антиоксидантной систем на более высоком уровне [19, 30, 31]. Доказано, что снижение активности ферментов II фазы метаболизма эндогенных и экзогенных химических соединений способствует длительному сохранению в клетках промежуточных токсических веществ, в том числе и продуктов перекисного окисления липидов, что может провоцировать активацию свободно-радикальных реакций и развитие патологического процесса [21].

Количество работ, изучающих изменение интенсивности свободно-радикальных процессов и антиоксидантного статуса плаценты при плацентарной недостаточности, растет [1, 27]. Известно, что активация перекисного окисления липидов, связанная с полиморфизмом системы детоксикации, оказывает токсическое действие на мембраны клеток [22]. Следовательно, наличие определенных полиморфизмов генов GST приводит к истощению глутатионзависимой антиоксидантной защиты и значительному ослаблению метаболической и детоксицирующей функций плаценты [19]. В свою очередь, окислительный стресс, являясь универсальной реакцией многих заболеваний человека, играет важную роль и в акушерской практике, являясь одним из патогенетических звеньев невынашивания беременности и развития плацентарной недостаточности [5, 17, 29]. Таким образом, в патогенезе осложнений гестационного процесса основная роль принадлежит активации системы перекисного окисления липидов, промежуточные и конечные продукты которой оказывают токсическое действие на биомембраны клеток, и способствует накоплению в организме матери токсинов [3, 4, 26].

Одной из причин невынашивания беременности и плацентарной дисфункции при недостаточной активности системы детоксикации ксенобиотиков является участие глутатион-S-трансфераз в метаболизме эндогенных медиаторов воспаления [7]. Была исследована способность глутатион-S-трансфераз, выделенных из различных источников, осуществлять реакцию изомеризации простагландина H. Все исследованные ферменты обладали глутатион-зависимой PGH-изомеразной активностью, причем в результате реакции образовывалась смесь простагландина $F_{2\alpha}$, простагландина E_2 и простагландина D_2 , имеющих наибольшее значение в репродуктивной системе [23]. Известно, что содержание простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$ в половых железах больше, чем в любом другом органе. Простагландины E_2 и $F_{2\alpha}$ имеют одинаковый молекулярный вес и очень сходное строение, но в корне различаются биологическими свойствами. Простагландин E_2 способствует улучшению микроциркуляции в тканях, оксигенации крови, способствует расщеплению коллагена за счёт активизации протеолитических ферментов, что приводит к размягчению и

расширению шейки матки. Простагландин $F_{2\alpha}$ обладает противоположным действием: вызывает спазм сосудов, нарушение гемодинамики, ишемию тканей, повышает чувствительность миометрия к окситоцину, что обуславливает повышение тонуса матки и потерю беременности [15].

В то же время, в некоторых исследованиях было показано, что активность глутатион-S-трансферазы при невынашивании беременности не отличается от показателей у женщин с физиологически протекающей беременностью в I триместре и остается на низком уровне на протяжении всей беременности, что способствует ослаблению неспецифической защиты в системе мать – плацента – плод, приводящей впоследствии к патологии плода и новорожденного [18].

Таким образом, литературные данные, касающиеся вопросов влияния генетически детерминированных нарушений в системе метаболизма ксенобиотиков на формирование и выраженность осложнений гестационного процесса, немногочисленны и порой противоречивы. Патогенез невынашивания в данном случае полиэтиологичен и требует дальнейшего изучения. Помимо оценки работы системы перекисного окисления липидов, вовлеченности медиаторов воспаления в патологический процесс, необходимо более подробное изучение состояния энергетического обмена у беременных, выбор наиболее характерных и показательных маркеров его функционального напряжения и истощения в условиях техногенного загрязнения окружающей среды.

Грамотное сопоставление данных молекулярно-генетического исследования, тестирование генов II фазы детоксикации, оценка эффективности работы основных адаптационных систем организма и исходов беременности позволяют разработать критерии прогнозирования осложненного течения гестационного процесса, при наличии генетически детерминированного нарушения процесса метаболизма ксенобиотиков; идентифицировать индивидуумов с «быстрыми» и «медленными» типами метаболизма ксенобиотиков [3]; выделить данную категорию женщин в группу дополнительного риска уже на этапе планирования беременности и своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия, направленные на нормализацию течения гестационного процесса, оптимизацию перинатальных показателей.

Список литературы

1. Арутюнян А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма / А.В. Арутюнян, Е.Е.Дубинина, Н.Н. Зыбина. – СПб.: Фолиант, 2000. – 104 с.

2. Баранов В.С. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину / В.С. Баранов, Е.В. Баранова, Т.Э. Иващенко, М.В. Асеев. – СПб.: Интермедика, 2000. – 271 с.
3. Беспалова О.Н. Генетика невынашивания беременности // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2007. – Т. LVI. – № 1. – С. 81-95.
4. Беспалова О.Н., Аржанова О.Н., Иващенко Т.Э. [и др.] Генетические факторы предрасположенности к привычному невынашиванию беременности ранних сроков // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2001. – Т. L. – Вып. 2. – С. 8-13.
5. Беспалова О.Н., Тарасенко О.А., Малышева О.В. [и др.] Плацентарная недостаточность и полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1, T1 и P1 // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2006. – Т. LV. – № 2. – С. 25-31.
6. Бочков Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков. – М.: Медицина, 1997. – 170 с.
7. Брагина Е.Ю. Анализ роли полиморфизма генов ферментов метаболизма ксенобиотиков в развитии бронхиальной астмы и туберкулеза у жителей г. Томска // Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии: материалы Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Курск. – 2006. – Т. 1. – С. 440-443.
8. Вавилин В.А., Часовникова О.Б., Ляхович В.В., Гавалов С.М. Генетический полиморфизм глутатион-S-трансферазы m1 и t1 у детей, больных бронхиальной астмой // Вопросы медицинской химии. – 2000. – № 4. – С. 8-10.
9. Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В. Современные подходы к оценке нарушений метаболизма ксенобиотиков при поступлении в организм из внешней среды // Экология человека. – 2012. – № 8. – С. 8-14.
10. Зубжицкая Л.Б. Иммуноморфологическое состояние плаценты при акушерской патологии / Л.Б. Зубжицкая, Н.Г. Кошелева, В.В. Семенов; под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб.: Нормедиздат, 2005. – 304 с.
11. Кошелева Н.Г. Невынашивание беременности / Н.Г. Кошелева, Т.А. Плужникова // Мир медицины. – 1998. – № 11–12. – С. 43-46.
12. Кулаков В.И., Серов В.Н., Барашнев Ю.И. [и др.]. Руководство по безопасному материнству. – М.: Триада-Х, 1998.
13. Куценко И.Г. Оценка риска развития патологии репродуктивной системы у женского персонала предприятий атомной промышленности: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2009. – 42 с.
14. Малышева О.В., Беспалова О.Н., Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Роль полиморфных аллелей генов систем детоксикации ксенобиотиков и гемостаза при невынашивании беременности раннего срока // Молекулярно-биологические технологии в медицинской

- практике: сборник научных трудов. – Новосибирск: Изд-во «Альфа Виста Н», 2008. – Вып. 12. – С. 100-112.
15. Марченко С.Ю. Особенности продукции простагландинов у пациенток с невынашиванием беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 10 с.
16. Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э. [и др.] Эндотелиальная функция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: методические рекомендации. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2003. – 32 с.
17. Павлова Н.Г., Прокопенко В.М., Парцалис Г.К. Значение ферментов глутатионзависимого звена антиоксидантной защиты для прогноза невынашивания беременности // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2010. – Т. LIX. – № 2. – С. 65-68.
18. Прокопенко В.М., Парцалис Г.К., Бурмистров С.О. Глутатионзависимая система антиоксидантной защиты в плаценте при невынашивании беременности // Физиология человека. – 2006. – Т. 32. – № 2. – С. 84-86.
19. Прокопенко В.М., Павлова Н.Г., Арутюнян А.В. Прооксидантная и антиоксидантная системы в митохондриях плаценты при ее дисфункции // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2010. – Т. LIX. – № 5. – С. 56-62.
20. Райс Р.Х., Гуляева Л.Ф. Биологические эффекты токсических соединений. Курс лекций. – Новосибирск: 2003. – 203 с.
21. Сараев К.Н., Машкина Е.В., Шкурят Т.П. Полиморфные варианты генов системы детоксикации ксенобиотиков при патологии беременности // Валеология. – 2012. – № 2. – С. 52-57.
22. Сидорова И.С. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. – М.: МИА, 2005. – 296 с.
23. Christ-Haselhof E., Nugteren D.H. Purification and Characterisation of Prostaglandin Endoperoxide D-Isomerase, a Cytoplasmic, Glutathione-Requiring Enzyme. *Bioch. Bioph. Acta*, 1979, vol. 572. P. 43-51.
24. Garte S., Gaspari L., Alexandrie A. [et al.] Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*, 2001, vol. 10. P. 1239-1248.
25. Hayes J.D. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences, *Pharmacology*, 2000, vol. 61, no. 3. P. 154-166.
26. Hirvonen A., Taylor J.A., Wilcox A. [et al.] Xenobiotic metabolism genes and the risk of recurrent spontaneous abortions. *Epidemiology*, 1996, vol. 7. P. 206-208.
27. Stepan H., Heihoff-Klose A., Faber R. Reduced antioxidant capacity in second-trimester pregnancies with pathological uterine perfusion. *Ultrasound. Obstet. Gynecol*, 2004, vol. 23, no. 6. P. 579-583.

28. Van Lieshout E., Knapen M., Lange W. Localization of glutathione S-transferase α and π in human embryonic tissues at 8 weeks gestational age. Hum. Reprod, 1998, vol. 13. – P. 1380-1386.
29. Доброхотова Ю.Э. [и др.] Окислительный стресс в плаценте при физиологически и патологически протекающей беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 6. – С. 33-35.
30. Шестопапов А.В. [и др.] Окислительный стресс в патологии плацентации // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2009. – Вып. 1. – С. 93-100.
31. Арутюнян А.В. [и др.] Роль кислорода и его метаболитов в развитии плаценты // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2008. – Вып. 4. – С. 115-121.
32. Исхакова Г.М., Викторова Т.В., Хамадянов У.Р. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков у женщин с репродуктивной патологией // Медицинская генетика. – 2006. – Т.5. – № 8. – С. 39-42.
33. Фетисова И.Н., Бескоровайная Т.С., Посисеева Л.В. [и др.] Значение полиморфизма генов системы детоксикации при привычной потере беременности в ранние сроки // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 5. – С. 23-28.

Рецензенты:

Михеенко Г.А., д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава РФ, г. Томск.

Сотникова Л.С., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава РФ, г. Томск.