

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ УГРОЖАЮЩЕГО ВЫКИДЫША

О. Макаров¹, доктор медицинских наук, профессор,

С. Лунина¹,

Л. Сальникова², доктор биологических наук,

В. Гончарова¹

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

²Учреждение РАН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова, Москва

E-mail: Svetlana.Lunina2011@yandex.ru

Одной из основных причин высокой частоты неблагоприятных исходов беременности остается индивидуальная чувствительность к лекарственным препаратам, которая во многом определяется полиморфизмом генов, кодирующих ферменты, метаболизирующие данный препарат.

Ключевые слова: акушерство и гинекология, невынашивание беременности, полиморфизм генов детоксикации ксенобиотиков, фармакокинетика, фармакогенетика, профилактика невынашивания беременности.

Исследование роли генетических факторов при различных формах нарушения репродуктивной функции у супружеской пары – одно из наиболее перспективных направлений современной генетики и приоритетная область здравоохранения. Актуальность проблемы, в частности, обусловлена ухудшающимися показателями репродуктивного здоровья населения и высокой частотой невынашивания беременности (НБ). Согласно результатам эпидемиологических исследований, частота самопроизвольного выкидыша составляет от 15 до 25% всех желанных беременностей [1], причем 50–70% потерь приходится на I триместр [2]. В настоящее время НБ рассматривают как мультифакторное заболевание, являющееся результатом совместного действия множества генетических и средовых факторов, относительная роль которых различна в каждом конкретном случае.

В структуре НБ около 25% составляет привычный выкидыш [1]. По мнению отечественных авторов, привычное НБ (ПНБ) ранних сроков – это наличие ≥ 3 спонтанных выкидышей на сроке до 16 нед [3, 4, 11].

По данным коллегии Минздрава России (2006), ежегодно в нашей стране каждая 5-я желанная беременность завершается самопроизвольным выкидышем в I триместре. Известно, что риск потери беременности после 1-го выкидыша составляет 13–17%, после 2 самопроизвольных выкидышей он возрастает в 2 раза (до 24%), после 3 доходит до 30%, а после 4 – до 50%.

Причины НБ весьма разнообразны. Это нейроэндокринные нарушения (30–78%), инфекционные заболевания (50%), генетические причины (до 80%), иммунологические нарушения (27–44%), травматические повреждения, соци-

альные факторы, осложнения беременности (9,5–28,0%), пороки развития половых органов (10,8–14,3%), мужской фактор (6,7%), экстагенитальные заболевания. Ряд авторов считают самопроизвольный выкидыш в ранние сроки эволюционным механизмом элиминации неполноценного потомства [11].

Один из ведущих факторов НБ ранних сроков – генетический. В последние 40–50 лет понятие «генетические причины НБ ранних сроков» включало только наличие хромосомных аномалий (количественных и/или структурных нарушений кариотипа) как у супругов с выкидышами в анамнезе, так и у эмбриона. Сегодня в генетике широко применяются новые высокотехнологичные молекулярные методы диагностики, что расширило границы понятия «генетика НБ».

Необходимость индивидуального подхода к каждой женщине с осложненным течением беременности не вызывает сомнений. В отличие от других разделов медицины, в которых широко проводятся фармакогенетические исследования, в перинатологии практически отсутствуют данные о роли генетического статуса генов, ответственных за метаболизм лекарственных препаратов, в эффективности проводимой при угрозе выкидыша терапии.

Впервые в 1996 г. А. Hirvonen и соавт. была показана ассоциация функционально ослабленных аллелей генов *GSTM1* и *NAT1* с привычной потерей плода на ранних сроках. Похожие данные получены и другими исследователями [9], однако в последнем случае авторами не обнаружено какой-либо связи функционально ослабленных аллелей гена *GSTP1* с риском ПНБ.

С 1999 по 2007 г. в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН (Санкт-Петербург) исследован полиморфизм 3 генов (*GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1*) у 264 супружеских пар с НБ в анамнезе. Была установлена достоверная ассоциация ПНБ с наличием функционально ослабленных аллелей указанных 3 генов II фазы детоксикации [6, 7].

Исследования последних лет показали, что восприимчивость организма к вредным воздействиям окружающей среды зависит от активности генов ферментов системы детоксикации ксенобиотиков. При наличии ослабленных вариантов таких генов риск возникновения некоторых заболеваний репродуктивной системы (эндометриоза, НБ, гестоза, плацентарной недостаточности и др.) увеличивается [5–8].

Группа генов II фазы детоксикации представлена суперсемейством глутатион-S-трансфераз (GST), которые катализируют взаимодействие глутамата с электрофильными атомами N, C, S, O и отвечают за конъюгацию сульфгидрильных групп с молекулами ксенобиотиков. Глутатион-опосредованная детоксикация играет ключевую роль в обезвреживании продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и пероксидов ДНК, в восстановлении органических гидроперексидов в спирты и изомеризации некоторых стероидов и простагландинов. Известно, что интенсификация ПОЛ, связанная с полиморфизмом системы детоксикации, оказывает токсическое действие на биомембраны клеток. Установлено также, что дисбаланс в системе ПОЛ – антиоксидантная система может быть обусловлен снижением

концентрации в крови стероидных гормонов, что также существенно в патогенезе НБ.

Известно, что GST, характерные представители ферментов II фазы детоксикации, присутствуют в разных тканях и начинают экспрессироваться еще в эмбриональном периоде. Полиморфизм генов, контролирующих их синтез, может приводить к повышению или снижению активности соответствующих ферментов и, таким образом, быть причиной дисбаланса между ферментами I и II фаз [10]. Логично предполагать, что следствием такого дисбаланса может быть накопление в организме матери, отца и плода различных токсинов, приводящих к угрозе прерывания беременности на ранних сроках.

Тестирование генов II фазы детоксикации ксенобиотиков с определением их влияния на фармакокинетику препаратов, в частности, гестагенов, позволяет идентифицировать индивидов с «быстрыми» и «медленными» типами метаболизма ксенобиотиков и определить тактику ведения данных пациентов, а также организовывать рациональную профилактику НБ.

Литература

1. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / М.: Триада-Х, 2002; с. 304
2. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству / М., 1997.
3. Никитина Л.А. Молекулярно-генетические маркеры невынашивания беременности и плацентарной недостаточности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2007; 24 с.
4. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / М., 2002; 304 с.
5. Ахмедова М.У. Полиморфизм генов HLAII класса у больных с инсулин-зависимым сахарным диабетом в узбекской популяции // Иммунология. – 2002; 5: 298–300.
6. Бочков Н.П. Клиническая генетика / М.: Медицина, 1997; 170 с.
7. Сальникова Л.Е., Замулаева И.А., Белопольская О.Б. и др. Встречаемость TCR-мутантных лимфоцитов у человека в зависимости от генотипов по локусам детоксикации ксенобиотиков // Экологическая генетика. – 2010; 8 (2): 18–23.
8. Asano T., Takahashi K., Fujioka M. et al. ABCB1 C3435T and G2677T/A polymorphism decreased the risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after kidney transplantation // Pharmacogenetics. – 2003; 13: 675–82.
9. Parker L., Ciccone S., Italiano L. et al. The anti-cancer drug chlorambucil as a substrate for the human polymorphic enzyme glutathione transferase P1-1: kinetic properties and crystallographic characterisation of allelic variants // J. Mol. Biol. – 2008; 380 (1): 131–44.
10. Schilling C., Gallicchio L., Miller S. et al. Genetic polymorphisms, hormone levels, and hot flashes in midlife women // Maturitas. – 2007; 57 (2): 120–31.
11. Wu W., Wang H., Guo W. et al. Up-regulation of Fas reverses cisplatin resistance of human small cell lung cancer cells // J. Exp. Clin. Cancer Res. – 2010; 29: 49.

ROLE OF XENOBIOTIC DETOXIFICATION GENE POLYMORPHISM DURING DRUG THERAPY OF THREATENED ABORTION

Professor **O. Makarov**¹, MD; **S. Lunina**¹; **L. Salnikova**², Biol. Dr.; **V. Goncharova**¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²N.I. Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow

Individual drug sensitivity that is largely determined by the polymorphism of genes encoding the enzymes metabolizing this drug remains one of the main causes of the high incidence of poor outcomes of pregnancy.

Key words: miscarriage, xenobiotic detoxification gene polymorphisms, pharmacokinetics, pharmacogenetics, prevention of miscarriage.