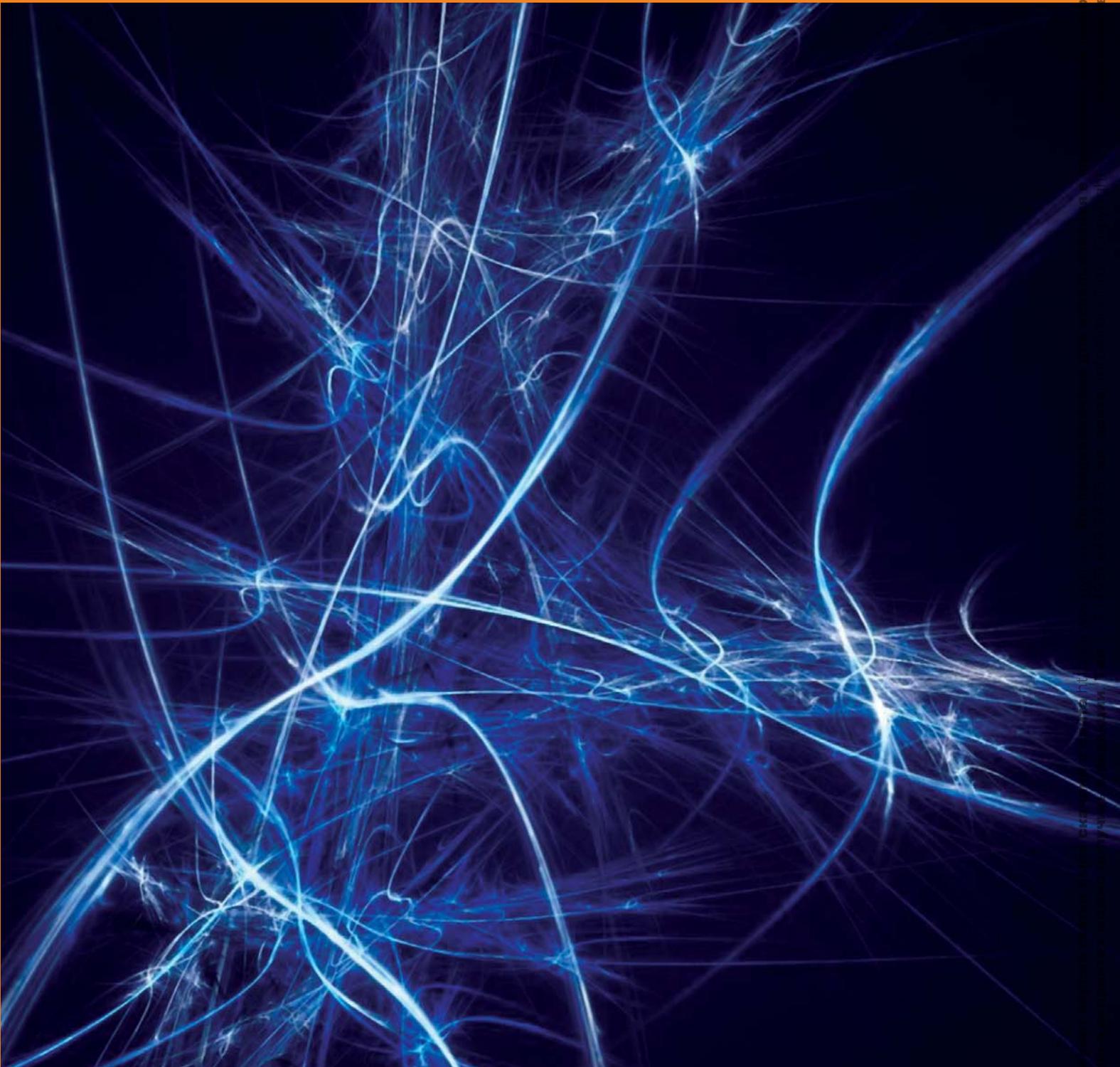


# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2015 • Том 9 • № 2

во ИРБИС. Все права охраняются.



**OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION**

ISSN 2313-7347

2015 Vol. 9 No 2

[www.gyn.su](http://www.gyn.su)

Данная информация является частью базы данных ИРБИС. Все права охраняются.

# РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В ГЕНЕЗЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Морозова К.В., Луценко Н.Н.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

## Резюме

Статья посвящена невынашиванию беременности, как одной из наиболее актуальных проблем современного акушерства и гинекологии. Несмотря на многочисленные, ранее известные причины данной патологии, множество факторов, предрасполагающих к репродуктивным потерям, до сих пор остаются не изученными. В последние десятилетия пристальное внимание ученых направлено на изучение роли генетических факторов в генезе невынашивания беременности. Генетически детерминированная недостаточность антиоксидантной системы может приводить к серьезным нарушениям гомеостаза организма. Интересным является изучение влияния носительства полиморфных вариантов генов ферментов антиоксидантной системы, как фактора, негативно влияющего на течение беременности.

## Ключевые слова

Гинекология, репродукция, невынашивание беременности, антиоксидантная система.

Статья поступила: 24.05.2015 г.; в доработанном виде: 11.06.2015 г.; принята к печати: 22.06.2015 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Морозова К.В., Луценко Н.Н. Роль полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы в генезе невынашивания беременности. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 2: 54-61.

## ROLE OF POLYMORPHISM OF GENES OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM ENZYMES IN THE HABITUAL MISCARRIAGE GENESIS

Morozova K.V., Lutsenko N.N.

First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

## Summary

The article is dedicated to the habitual miscarriage as to one of most actual problems of modern obstetrics and gynecology. In spite of multiple, formerly known reasons of such pathology, a lot of factors, predisposing to reproductive losses, still have not been studied. In last decades scientists have been focused on the studies of the role of genetic factors in the habitual miscarriage genesis. The genetically determined insufficiency of the antioxidant system can seriously undermine the organism homeostasis. It is interesting to study the influence of carriage of polymorphic variants of genes of the antioxidant system enzymes, as of a factor, negatively impacting the course of pregnancy.

**Key words***Gynecology, reproduction, habitual miscarriage, antioxidant system.***Received:** 24.05.2015; **in the revised form:** 11.06.2015; **accepted:** 22.06.2015.**Conflict of interests**

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

**For citation**Morozova K.V., Lutsenko N.N. Role of polymorphism of genes of the antioxidant system enzymes in the habitual miscarriage genesis. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015; 2: 54-61 (in Russian).**Corresponding author**

Address: ul. Ostrovityanova, d. 1, Moscow, Russia, 117997.

E-mail address: [morozovadk@mail.ru](mailto:morozovadk@mail.ru) (Morozova K.V.).

Несмотря на современные подходы в диагностике и лечении проблема невынашивания беременности (НБ) не потеряла своей актуальности. Количество самопроизвольных выкидышей составляет 15-20% от общего числа всех клинически выявленных беременностей, потери в I триместре достигают 50-70%, во II – 18-20%, в III – 7-30%. Максимальное число самопроизвольных аборт (80%) приходится на I триместр, причем 38% из них происходят на сроке 7-8 нед. [17,20].

Основываясь на опыте современной репродуктологии, проблему НБ относят к мультифакториальным заболеваниям. Причинами НБ могут являться инфекционные, эндокринные, генетические, иммунные факторы, пороки развития матки и др. В последние десятилетия большинство авторов выделяют генетические нарушения эмбриона, как основную причину НБ I триместра. Однако, несмотря на многочисленные исследования, до настоящего времени в 20-66% случаях причину НБ установить не удается [6,21].

Известно, что хромосомные аберрации занимают одно из ведущих мест в структуре репродуктивных потерь, процент реализации данного фактора снижается с ростом срока гестации: так, в сроке 6-7 нед. она составляет 60-75%, 12-17 нед. – 20-25%, и в сроке 17-28 нед. – всего 2-7% [13,14,24]. Существует мнение, что самопроизвольный аборт в I триместре беременности рассматривается как механизм эволюционного отбора, обеспечивающий элиминацию неполноценного потомства, так как у 60-80% эмбрионов обнаруживаются хромосомные аномалии [10]. Этим обусловлен отказ от сохранения беременности в сроке до 12 нед. в некоторых Европейских странах и США [9].

Достижения современной генетики позволяют комплексно рассматривать проблему НБ, не только со стороны патологии самого эмбриона, но и изучать

вклад материнского и отцовского генетического фона в процесс наступления и течения беременности. По данным мировой практики, в настоящее время изучено более 40 генов, относящихся к генной сети НБ [3,5].

Учитывая высокую подверженность организма современных женщин репродуктивного возраста различным эндо- и экзогенным повреждающим факторам, таким как стресс, нарушение биологических ритмов, неблагоприятное воздействие окружающей среды, важную роль играют защитные системы организма [10,21,22]. В свете последних исследований нарушения антиоксидантной защиты и системы детоксикации, также как и изученные ранее иммунологическая недостаточность, нарушение гормонального баланса, системы гемостаза и т.д., могут рассматриваться в качестве ведущих причин тяжелой акушерской и гинекологической патологии, в т.ч. и НБ [2,5,10].

Геном человека состоит из 3 млрд пар (А, С, Т и G) нуклеотидов и содержит 50000-100000 генов. Гены, представленные в популяции несколькими разновидностями (аллелями), обеспечивающими разнообразие признака внутри вида, носят название полиморфные гены [3]. Геном человека содержит, по крайней мере, 1,42 млн отдельных нуклеотидных полиморфизмов (SNPs)-singlenucleotidepolymorphism. В зависимости от замены в нуклеотидной последовательности в строении аминокислоты SNPs могут по-разному влиять на метаболизм кодируемого белка [3,7].

Для возникновения моногенных заболеваний достаточно только наличия мутаций в структурном гене, в развитии же группы мультифакториальных заболеваний играет роль сочетание генетических и экзогенных факторов [7,15].

Известно, что полиморфные гены ответственны и за изменения в ферментативной системе организма.

Наличие мутантных изоформ фермента может значительно менять его свойства, следствием чего является повышение, снижение либо полная утрата его активности [4].

Немаловажную роль в генезе ранних репродуктивных потерь играет влияние системы редокс-гомеостаза, главным компонентом которой является сеть ферментов антиоксидантной системы (АОС) [23]. Активные формы кислорода (АФК), образующиеся в результате ферментативных реакций в тканях организма, в норме находясь в физиологических концентрациях, регулируют важнейшие биологические процессы в клетках. Но при повышении концентрации АФК либо в условиях несостоятельности АОС происходит усиление процессов перекисидации липидов и накопление свободных радикалов в организме, приводящих к возникновению окислительного (оксидантного) стресса [11,23,26]. В результате этих процессов происходит окислительная модификация и инактивация белков и ферментов, активация перикисного окисления липидов (ПОЛ), накопление продуктов свободнорадикального окисления, что, в свою очередь, способно вызвать структурные повреждения молекулы ДНК и возникновение генных мутаций.

Все процессы образования свободных радикалов находятся под контролем системы антиоксидантной защиты [11].

Одним из наиболее значимых звеньев АОС организма является фермент супероксиддисмутаза (СОД). СОД представлена семейством металлоферментов, регулирующих уровень  $O_2^-$  в клетке путем катализа реакции дисмутации супероксидных радикалов, с образованием перекиси водорода и воды. Недостаток СОД в организме приводит к снижению защитных функций организма и повреждению клеток свободными радикалами, однако слишком высокий уровень СОД может привести к переизбытку в организме перекиси водорода, и, как следствие, к токсическому повреждению клеток. В организме СОД представлена тремя изоформами, различающимися ионами металлов  $[Zn^{2+}]$ ,  $[Cu^{2+}]$  и  $[Fe^{2+}]$ , входящими в состав их активных центров: СОД 1  $CuZn$ -[СОД] находится в цитоплазме, СОД 2  $[Mn$ -СОД) – в митохондрии, и СОД 3  $[Fe$ -СОД) – это внеклеточная (экстраклеточная) форма, которая находится преимущественно в плазме, лимфе, синовиальной [3,12,16].

Ген SOD1 человека расположен на длинном плече 21-й хромосомы и регулирует выработку фермента супероксиддисмутаза 1 [3]. Наиболее изучен полиморфный вариант G7958A (rs4998557) гена SOD1, при котором происходит замена гуанина на аргинин в 7958 последовательности нуклеотида. Носительство минорного аллеля сопровождается снижением активности кодируемого фермента на 50%, что ассоциировано с риском развития бокового амиотрофического склероза, онкологических заболеваний различной локализации, с повышенным риском возникновения катаракты среди китайского населения. В исследова-

нии К. Mohammadi выявлена клинически значимая роль полиморфизма 13228C>T (rs1041740) с заменой цитозина на тимин в последовательности нуклеотида и полиморфного варианта 15069T>G (rs17880135) с заменой тимина на гуанин в генезе развития сердечно-сосудистой патологии и нефропатии при инсулинзависимом сахарном диабете [12,32,34].

Следующим геном, отвечающим за эффективность антиоксидантной защиты организма, является SOD2, изменчивость в структуре которого влияет на количество и активность вырабатываемой клетками супероксиддисмутаза 2 [1,24]. Полиморфизм T47C (rs4881) приводит к замене аминокислоты валин на аминокислоту аланин, изменяет вторичную структуру белка и может влиять на перенос фермента из цитоплазмы в матрикс митохондрий. Активность СОД2 может отличаться до 56 раз у носителей разных аллельных вариантов. По данным разных авторов, у носителей T/C- и T/T-вариантов активность фермента выше на 33% по сравнению с носителями C/C-варианта. Наиболее полно исследован данный полиморфный вариант SOD2 в генезе онкологических заболеваний, нейродегенеративных состояний, обусловленных повреждающим действием на клетки оксидативного стресса. Недавно изучена роль полиморфизма SOD2 в развитии ранних репродуктивных потерь: установлено, что носительство супружеской парой аллельного варианта C/C ассоциировано с повышенным риском неразвивающейся беременности в I триместре [12,24,25,29,33].

Ген SOD3 располагается на 4-й хромосоме, кодирует выработку фермента супероксиддисмутаза 3 [3,8]. Наибольшее клиническое значение представляет полиморфизм 4594 G/T (rs8192288) с заменой гуанина на тимин в последовательности нуклеотида, что приводит к замене аргинина на глицин ARG213GLY в первичной структуре белка. Согласно исследованиям M. Dahl существует связь носительства гомозиготного минорного аллеля GLY213 со снижением функциональной активности легочной ткани [19,30].

В исследовании 2004 г. данный полиморфизм оказался ассоциирован с повышенным (примерно в 1,5 раза) риском ишемической болезни сердца и ишемических церебрально-вазкуляльных заболеваний. Это объясняют не ухудшенной ферментативной активностью, а сниженным связыванием СОД3<sub>R213G</sub> с поверхностью клеток, в т.ч. эндотелиальных.

Также существует исследование, в котором доказана связь носительства гомозиготных минорных генотипов Arg213Gly (EC-SOD) и Ala40Thr с риском развития преэклампсии, почечной недостаточности и атеросклероза [3,30,33].

Наряду с этим, по данным некоторых исследований, риск постоянной формы артериальной гипертензии у мужчин, больных гипертонической болезнью, снижается при наличии генотипа 40 Ala и отсутствием генотипа 40 Thr гена SOD3 [30].

Следующий ведущий фермент АОС организма – каталаза (CAT) – является гемопротеином, ферментом

класса оксиредуктаз, катализирующим реакцию обезвреживания пероксида водорода, образующегося в результате реакции дисмутации супероксидного радикала. Ген CAT, отвечающий за экспрессию фермента каталазы, располагается на 11-й хромосоме [3]. Один из наиболее изученных полиморфных вариантов C262T (rs1001179) с заменой цитозина на тимин кодирует неполноценную форму фермента, обладающую меньшей защитной активностью в условиях оксидантного стресса. По данным разных авторов, носительство генотипа T/T достоверно ассоциировано с повышенным риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, с риском развития неинсулинзависимого сахарного диабета. Также носительство генотипов T/T и C/T предрасполагает к развитию рака молочной железы на фоне заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе. Однако, присутствие минорного генотипа T/T, согласно некоторым исследованиям, может играть не только отрицательную, но и положительную роль: так, по мнению P. Rajaraman, данный аллельный вариант обуславливает снижение риска развития невриномы слухового нерва [33].

Клиническое значение имеет также семейство глутатионпероксидаз (ГП). ГП – гомотетрамерный селенопротеин, один из важнейших элементов антиоксидантной системы организма [11,29]. Он превращает перекись водорода и липидные пероксиды в безвредные молекулы до того, как они образуют свободные радикалы. Обнаружены несколько генов, кодирующих разные формы глутатионпероксидазы, отличающиеся по локализации в организме. ГП 1 (GPx1) является наиболее распространенной формой фермента, и присутствует в цитоплазме практически всех тканей млекопитающих, ГП 2 (GPx2) экспрессируется в кишечнике и является внеклеточным ферментом, ГП 3 (GPx3) также является внеклеточным ферментом и в основном встречается в плазме. ГП 4 (GPx4) имеет большое значение в метаболизме пероксидов липидов; GPx4 также экспрессируется практически во всех клетках млекопитающих на более низких уровнях. Ген GPX1 располагается на 3-й хромосоме и является гомотетрамерным белком, обеспечивающим экспрессию наиболее распространенной формы фермента ГП 1 (GPx1) [16,36].

В литературе описано шесть вариантов полиморфизма гена Gpx1, однако наибольшее доказанное клиническое значение несет аллельный вариант гена 5958C>T с заменой цитозина на тимин в структуре нуклеотида (Pro198Leu, rs1050450), при котором происходит замена пролина на лейцин в первичной структуре белка, в результате возникает полный либо частичный дефицит фермента. Согласно данным разных авторов у носителей монорного аллеля TT активность эритроцитарной глутатионпероксидазы ниже на 17% по сравнению с гомозиготами CC по дикому аллелю, содержание липопероксидов в ЛПНП низкой плотности выше на 74 и 27% соответственно. Полиморфизм Gpx1 вносит существенный вклад в формирование многих мульти-

факториальных заболеваний, таких как онкологические, нейро-эндокринные расстройства, состояния, связанные с повреждением клеток в условиях оксидантного стресса, однако его роль в развитии патологии репродуктивной системы до сегодняшнего дня остается невыясненной [3,18,36].

Ген ГП 2 (GPX2) располагается на 14-й хромосоме, отвечает за экспрессию фермента глутатионпероксидазы 2. По данным различных авторов, изучено и описано три полиморфных варианта гена GPX2: 14362 A/G (rs4902346), при котором происходит замена аденина на гуанин, вариант 714 C/T (rs2737844) с заменой цитозина на тимин и 444 A/G (rs2071566) с заменой аденина на гуанин. В исследовании J. Seamus доказана взаимосвязь носительства минорных генотипов G/G (rs4902346) и G/G (rs2071566) с риском развития предраковых заболеваний пищевода. Существуют упоминания о роли полиморфных вариантов гена GPX2 в формировании риска развития злокачественных опухолей шеи и головного мозга [31,35,37].

Ген GPX 3 располагается на 5-й хромосоме, является гомотетрамерным белком, кодирует экспрессию ГП 3, являющуюся внеклеточным ферментом, в основном встречающимся в плазме крови млекопитающих организмов [3,36]. Одним из наиболее изученных вариантов полиморфизма гена GPX 3 является 994A>G (rs3805435) с заменой аденина на гуанин в 994-й позиции нуклеотидной последовательности. В литературе нет упоминаний о связи данного полиморфного варианта с изменением аминокислотной последовательности в структуре кодируемого белка и активностью кодируемого фермента. Однако, по мнению J.C. Lin носительство варианта G ассоциировано с пониженным риском развития дифференцированного рака щитовидной железы среди китайского населения. Клиническое значение имеют также полиморфный вариант 129 C/T (rs8177412), 1494 C/T (rs3828599), при которых происходит замена цитозина на тимин. Носительство аллеля C/T ассоциировано с повышенным риском развития дифференцированного рака щитовидной железы среди китайского населения. По данным U. Nowak-Göttl, доказано повышение риска развития ишемического инсульта у подростков при носительстве минорного аллеля T/T полиморфизма 129 C/T rs8177412 [2,31].

Известные на сегодняшний день варианты гена GPx3 (A-942C, T-927C, A-861T, T-568C, T-518C, A-302T, T-284A, T-65C) образуют гаплотипы H1-H8. По данным B. Voetsch и соавт., наибольшее клиническое значение имеет гаплотип H2, ассоциированный с повышенным риском развития тромбоза вен головного мозга и ишемическим инсультом в молодом (до 45 лет) возрасте [31].

Ген GPX 4 локализован на 19-й хромосоме, имеет мономерную структуру, в отличие от других разновидностей белков группы ГП, осуществляет экспрессию селенсодержащего фермента ГП 4 [3,12,24]. В литературе описано пять аллельных вариантов GPX 4 [3].

Наибольшего внимания заслуживает полиморфизм GPX4, при котором происходит замена тимина на цитозин в 718-й позиции. Согласно результатам некоторых исследований при носительстве генотипа CC активность GP4 значительно снижена, что приводит к повышенной уязвимости организма в условиях оксидантного стресса. По мнению G. Vergano, наличие генотипа CC ассоциировано с риском развития онкологических заболеваний кишечника. Также доказана взаимосвязь данного полиморфизма GPX4 с развитием инсульта у больных гипертонической болезнью при носительстве гомозиготного варианта CC и гетерозиготного варианта CT. По данным S. Villette, существует связь данного варианта полиморфизма с уровнем синтеза лейкотриенов, и, как результат, участие в течении воспалительных процессов. Известно, что при носительстве варианта CC уровень вырабатываемых лейкотриенов выше, чем при наличии вариантов CT и TT. Недавно описан полиморфный вариант 2650T>C гена GPX4, при котором происходит замена тимина на цитозин в нуклеотиде. Наличие гомозиготного генотипа дикого типа TT ассоциировано с пониженным риском развития ЯБДПК у женщин и постоянной формой АГ у мужчин. Примечательно, что наличие у женщин гетерозиготного генотипа TC гена ассоциировалось с пониженным риском развития как ЯБДПК, так и ЯБЖ [28,29].

Изученные полиморфные варианты гена GPX4 образуют гаплотип (rs757229-rs757230-rs4588110-rs3746165-rs3746166: C-G-G-T-A), по данным разных авторов, ассоциированный с защитой мужского организма от азооспермии и олигоспермии среди китайского населения [27,28].

Немаловажную роль в системе АОС организма играет глутатионредуктаза – широко распространенный флавиновый фермент, поддерживающий высокую внутриклеточную концентрацию восстановленной формы глутатиона (GSH). Ген GSR располагается на 8-й хромосоме, обеспечивает экспрессию фермента [1,3,24].

В литературе нет упоминаний о связи разновидностей гена GSR с изменением активности фермента глутатионредуктазы. Недавно изучена роль полиморфизма 287G>A, при котором происходит замена гуанина на аденин GSR в формировании последовательности к снижению минеральной плотности костной ткани у женщин в постменопаузе. Так, S.J. Mlakar доказал, что при носительстве гомозиготного минорного генотипа A/A в несколько раз возрастает вероятность развития патологии костной системы у данной группы пациенток, по сравнению с носительством гомозиготного генотипа дикого типа G/G или гетерозиготного генотипа G/A в группе контроля. В немногочисленных исследованиях существуют упоминания о взаимосвязи полиморфных вариантов гена GSR с риском развития рака молочной железы [3,29,33].

Доказано, что окислительный стресс оказывает крайне негативное влияние на организм в целом и на

течение беременности в частности. Наряду с эндогенными источниками повреждающих агентов существуют факторы внешней среды, проникающие в организм и провоцирующие усиление окислительного стресса, приводя, тем самым, к нежелательным последствиям для здоровья женщины и течения беременности. К таким факторам относятся чужеродные для организма соединения – ксенобиотики. Их можно разделить на три группы: 1) соединения, образующиеся в результате хозяйственной деятельности человека (промышленность, сельское хозяйство, транспорт); 2) бытовая химия (моющие средства, пестициды, инсектициды, парфюмерия); 3) большая часть лекарственных средств. Известно, что такой экзогенный фактор, как наличие у беременной женщины вредных привычек (употребление алкоголя, наркотических средств, табакокурение) во много раз повышает риск невынашивания беременности. В процессах метаболизма ксенобиотиков выделяют три фазы, в которых принимают участие порядка 30 различных ферментов [2-4,19].

*Глутатион-S-трансфераза (GST)* – это семейство мультифункциональных изоферментов, осуществляющих конъюгацию некоторых ксенобиотиков с образованием глутатиона. У человека существуют множественные генетические локусы, один из которых (GSTM, GSTP, GSTT). Механизмы детоксикации при участии глутатионтрансферазы могут осуществляться разными способами: 1) инактивация ксенобиотиков через конъюгацию с GSH; 2) некаталитическое связывание определенных ксенобиотиков; 3) восстановление липид- и ДНК-гидропероксидов через экспрессию активности GSH-пероксидазы. Глутатион-трансферазы также участвует в изомеризации некоторых стероидов и метаболизме эндогенных веществ [19].

Ген GSTM1 располагается на плече 1-й хромосомы, ген GSTP расположен на 22-й хромосоме, кодируемый им фермент является самым важным среди класса GST, для репродуктивной системы и плаценты. Ген GSTT1 также картирован на 22-й хромосоме [1]. Известно, что GST синтезируется в различных тканях, начиная с эмбрионального периода. Полиморфизм генов, контролирующих их синтез, может приводить к повышению либо к снижению активности соответствующих ферментов, в результате провоцируя дисбаланс между ферментами I и II фаз детоксикации. Следствием такого дисбаланса является накопление в организме матери и плода токсинов, приводящих к развитию многих патологических состояний, в т.ч. и прерыванию беременности на ранних сроках. Впервые в 1996 г. была доказана ассоциация ослабленных аллелей гена GSTM1 с привычной потерей плода на ранних сроках, позже этот факт подтвердили японские ученые. По результатам исследований полиморфных генов системы детоксикации в Северо-Западном и Центральном регионах России, была установлена достоверная ассоциация привычного невынашивания беременности с наличием функционально ослаблен-

ных аллелей трех генов GSTM1, GSTP1, GSTT1. Также существуют многочисленные исследования полиморфных вариантов генов детоксикации в контексте предрасположенности к нейро-эндокринным, сердечно-сосудистым, онкологическим заболеваниям. Изучение генов II фазы детоксикации позволит выявить группы пациенток с «быстрым» и «медленным» метаболизмом ксенобиотиков и определить тактику лечебных и профилактических мероприятий в решении вопроса невынашивания беременности [12,29,37].

С учетом приведенных выше данных роль антиоксидантной системы в борьбе организма с повреждающими факторами и агентами важна и неоспорима. В период беременности АОС организма испытывает наибольшую нагрузку, связанную с защитой формирующегося и растущего эмбриона. Поэтому даже незначительное снижение активности ферментов АОС,

связанное с изменчивостью генетической основы, может повлечь за собой серьезные нарушения в развитии беременности. Условия жизни в современном мегаполисе усугубляют воздействие на организм женщины ОС посредством психоэмоционального перенапряжения, токсического воздействия химических веществ, нарушения биологических ритмов. Современная персонализированная медицина ставит перед собой задачу выявления неблагоприятных «генов предрасположенности», которые могут снижать активность защитных систем организма. Поэтому анализ аллельного полиморфизма и активности ферментов систем детоксикации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты может внести неоценимый вклад в выявление групп риска по НБ для снижения репродуктивных потерь в 1-м триместре беременности.

## Литература:

1. Аульченко Ю.С., Аксенович Т.П. Методологические подходы и стратегии картирования генов, контролирующих комплексные признаки человека. Вестник ВОГиС. 2006; 10 (1): 189-202.
2. Баранов В.С., Айламазян Э.К. Экологические и генетические причины нарушения репродуктивного здоровья и их профилактики. Журнал акушерства и женских болезней. 2007; LVI (1): 3-10.
3. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э. Геном человека как научная основа предиктивной медицины. В кн.: Геномика медицины. Ред. В.И. Иванова и Л.Л. Киселева. М. 2005; 392 с.
4. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Е., Асеев М.В. Геном человека и «гены предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. СПб. 2000; 272 с.
5. Беспалова О.Н. Генетика невынашивания беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2007; LVI (1): 81-95.
6. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. Под ред. И.В. Кулакова. М. 2005; 616 с.
7. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Учебник. 3-е изд., испр. и доп. М. 2004; 480 с.
8. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Учебник. 3-е изд. М. 2004. 480 с.
9. Дельвиг А.А., Робинсон Д.С., Семенов Б.Ф. Клеточные и молекулярные основы презентации антигенов. М. 2004; 184 с.
10. Доброхотова Ю.Э., Озерова Р.И., Мандрыкина Ж.А., Рора Л.С. Роль хромосомных aberrаций в развитии осложнений I триместра гестации. Материалы 9-го всероссийского научного форума «Мать и Дитя». М. 2007; 67-68.
11. Золотухин П.В. Окислительный стресс и беременность. Валеология. 2010; 2: 2218-2268.
12. Кравченко Л.В. Оценка антиоксидантной и антиоксидантной эффективности природных флавоноидов. Токсикологический вестник. 2005; 1: 14-20.
13. Кулаков В.И., Серов В.Н., Шарапова О.В., Кира Е.Ф. Этические и правовые аспекты акушерско-гинекологической помощи в современной России. Акушерство и гинекология. 2005.
14. Мельников С.В., Евстафьева А.Г., Вартапетян А.Г. Взаимодействие белка протимозина с белком KEAP1 не приводит к убиквитинированию и деградации протимозина. Молекулярная биология. 2007; 41 (5): 868-875.
15. Назаренко С.А., Яковлева Ю.С. Цитогенетика человека и хромосомные болезни. Томск. 2001; 83 с.
16. Несяева Е.В. Незримо развивающаяся беременность: этиология, патогенез, клиника, диагностика. Акушерство и гинекология. 2005; 2: 3-7.
17. Сенчук А.Я., Венцовский Б.М., Мельничук В.Д. и соавт. Оценка клинической и лабораторной эффективности трансвагинально введенного микронизированного прогестерона при угрозе самопроизвольного выкидыша. Практикующий врач. 2004; 3: 35.
18. Серов В.Н., Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Современные принципы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов. Методическое пособие для врачей акушеров-гинекологов. М. 2003; 19 с.
19. Сибиряк С.В., Черешнев В.А., Симбирцев А.С., Сибиряк Д.С., Гаврилова Т.В. Цитокиновая регуляция биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных соединений. Екатеринбург. 2006; 160 с.
20. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. М. 2010; 536 с.
21. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. Методические пособия и клинические протоколы. М. 2010; 219 с.
22. Скворцова М.Ю., Подзолкова Н.М. Профилактика репродуктивных потерь и осложнений гестации у пациенток с невынашиванием беременности. Гинекология. 2010; 12 (1): 12.
23. Сухих Г.Т., Сафронова В.Г., Ванько Л.В. Современные представления о роли фагочитов в патогенезе осложнений беременности. Бюл. экспер. биол. мед. 2002; 134 (8): 124-135.
24. Хандогина Е.К., Рожкова З.Н., Хандогина А.В. Основы медицинской генетики. Учебное пособие. М. 2004; 176 с.
25. Ходжаева Д.А., Лунина С.Н., Луценко Н.Н. Роль полиморфизма гена SOD2 у женщин в генезе неразвивающейся беременности. Вестник РГМУ. 2011; 2: 134-136.
26. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Источники образования свободных радикалов и их значение в биологических системах в условиях нормы. Современные наукоемкие технологии. 2006; 6: 28-34.
27. Association between single nucleotide polymorphisms of 5'-untranslated region of GPx4 gene and male infertility. Liu S.Y., Zhang C.J., Si X.M., Yao Y.F., Shi L., Ke J.K., Yu L., Shi L., Yang Z.Q., Huang X.Q., Sun H., Chu J.Y. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. 2011 Jun; 28 (3): 270-4. Chinese.
28. Bermano G., Pagmantidis V., Holloway N., Kadri S., Mowat N.A., Shiel R.S., Arthur J.R., Mathers J.C., Daly A.K., Broom J., Hesketh J.E. Evidence that a polymorphism within the 3'UTR of glutathione peroxidase 4 is functional and is associated with susceptibility to colorectal cancer. School of Life Sciences, The Robert Gordon University, Aberdeen, AB25 1HG, UK. Genes Nutr. 2007 Nov; 2 (2): 225-32.
29. Cindrova-Davies T., Hong-Wa Y. et al Oxidative stress, gene expression and protein changes induced in the human placenta during labor. Am. J. Pathol. 2007; 171 (4): 1117-1168.
30. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Mar 21. Rosta K., Molvarec A., Enzsöly A., Nagy B., Rónai Z., Fekete A., Sasvári-Székely M., Rigó J. Jr., Vér A. Association of extracellular superoxide dismutase (SOD3) Ala40Thr gene polymorphism with pre-eclampsia complicated by severe fetal growth restriction. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009 Feb; 142 (2): 134-8. Epub 2008. Dec 23.
31. Lin J.C., Kuo W.R., Chiang F.Y., Hsiao P.J., Lee K.W., Wu C.W., Juo S.H. Glutathione peroxidase 3 gene polymorphisms and risk of differentiated thyroid cancer. Surgery.

- 2009 May; 145 (5): 508-13. Epub 2009 Feb 23.
32. Luigetti M., Lattante S., Zollino M., Conte A., Marangi G., Del Grande A., Sabatelli M. SOD1 G93D sporadic amyotrophic lateral sclerosis (SALS) patient with rapid progression and concomitant novel ANG variant. *Neurobiol Aging*. 2011 Oct; 32 (10): 1924.e15-8. Epub 2011 May 28.
  33. Mlakar S.J., Osredkar J., Prezelj J., Marc J. Antioxidant enzymes GSR, SOD1, SOD2, and CAT gene variants and bone mineral density values in postmenopausal women: a genetic association analysis. *Menopause*. 2012 Mar; 19 (3): 368-76.
  34. Mohammedi K., Maimaitiming S., Emery N., Bellili-Muñoz N., Roussel R., Fumeron F., Hadjadj S., Marre M., Velho G. Allelic variations in superoxide dismutase-1 (SOD1) gene are associated with increased risk of diabetic nephropathy in type 1 diabetic subjects. *Mol Genet Metab*. 2011 Dec; 104 (4): 654-60. Epub 2011 Sep 8.
  35. Quick S.K., Shields P.G., Nie J., Platek M.E., McCann S.E., Hutson A.D., Trevisan M., Vito D., Modali R., Lehman T.A., Seddon M., Edge S.B., Marian C., Muti P., Freudenheim J.L. Effect modification by catalase genotype suggests a role for oxidative stress in the association of hormone replacement therapy with postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 May; 17 (5): 1082-7.
  36. Ramprasath T., Murugan P.S., Kalaiarasan E., Gomathi P., Rathinavel A., Selvam G.S., Genetic association of Glutathione peroxidase-1 (GPx-1) and NAD(P)H: Quinone Oxidoreductase 1(NQO1) variants and their association of CAD in patients with type-2 diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2012 Feb; 361 (1-2): 143.
  37. Seamus J. Murphy, Anne E. Hughes, Chris C. Patterson, Lesley A. Anderson, R.G. Peter Watson, Brian T. Johnston, Harry Comber, Jim McGuigan John, V. Reynoldsand, Liam J. Murray. A population-based association study of SNPs of GSTP1, MnSOD, GPX2 and Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Carcinogenesis*. 2007; 28 (6): 1323-1328.

## References:

1. Aul'chenko Yu.S., Aksenovich T.P. *Vestnik VOGiS*. 2006; 10 (1): 189-202.
2. Baranov B.C., Ailamazyan E.K. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2007. LVI (1): 3-10.
3. Baranov B.C., Baranova E.V., Ivashchenko T.E. The human genome as a scientific basis for predictive medicine. In.: *Genomics medicine*. Ed. VI Ivanov and LL Kiselyov [*Genom cheloveka kak nauchnaya osnova prediktivnoi meditsiny*. V kn.: *Genomika meditsine*. Red. V.I. Ivanova i L.L. Kiseleva]. Moscow. 2005; 392 s.
4. Baranov V.S., Baranova E.V., Ivashchenko T.E., Aseev M.V. Human Genome and «susceptibility genes». Introduction to predictive medicine [*Genom cheloveka i «geny predispozitsionnosti»*. Vvedenie v prediktivnyuyu meditsinu]. St. Petersburg. 2000; 272 s.
5. Bepalova O.N. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2007; LVI (1): 81-95.
6. Sterile marriage. Current approaches to diagnosis and treatment. Ed. IV Kulakov [*Besplodnyi brak. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu*. Pod red. I.V. Kulakova]. Moscow. 2005; 616 s.
7. Bochkov N.P. *Clinical genetics*. Textbook. 3rd ed., Rev. and ext. [*Klinicheskaya genetika*. Uchebnyk. 3-e izd., ispr. i dop.]. Moscow. 2004; 480 s.
8. Bochkov N.P. *Klinicheskaya genetika*. Uchebnyk. 3-e izd. M. 2004. 480 s.
9. Del'vig A.A., Robinson D.S., Semenov B.F. The cellular and molecular basis of antigen presentation [*Kletochnye i molekulyarnye osnovy prezentatsii antigenov*]. Moscow. 2004; 184 s.
10. Dobrokhotova Yu.E., Ozerova R.I., Mandrykina Zh.A., Rora L.S. The role of chromosomal aberrations in the development of complications I trimester of gestation. Proceedings of the 9th All-Russia Scientific Forum «Mother and Child» [*Rol' khromosomnykh aberratsii v razvitiі oslozhnenii I trimestra gestatsii*. Materialy 9-go vserossiiskogo nauchnogo foruma «Mat' i Ditya»]. Moscow. 2007; 67-68.
11. Zolotukhin P.V. *Valeologiya*. 2010; 2: 2218-2268.
12. Kravchenko L.V. *Toksikologicheskii vestnik*. 2005; 1: 14-20.
13. Kulakov V.I., Serov V.N., Sharapova O.V., Kira E.F. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2005.
14. Mel'nikov S.V., Evstaf'eva A.G., Vartapetyan A.G. *Molekulyarnaya biologiya*. 2007; 41 (5): 868-875.
15. Nazarenko S.A., Yakovleva Yu.S. Human cytogenetics and chromosomal diseases. [*Tsitogenetika cheloveka i khromosomnye bolezni*]. Tomsk. 2001; 83 s.
16. Nesyayeva E.V. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2005; 2: 3-7.
17. Senchuk A.Ya., Ventskovskii B.M., Mel'nichuk V.D. i soavt. *Praktikuyushchii vrach*. 2004; 3: 35.
18. Serov V.N., Tikhomirov A.L., Lubnin D.M. Modern principles of treatment of inflammatory diseases of the female genital organs. Metodicheskoe guide for obstetrician-gynecologists [*Sovremennye printsipy terapii vospalitel'nykh zabolevaniy zhenskikh polovykh organov*. Metodicheskoe posobie dlya vrachei akusherov-ginekologov]. Moscow. 2003; 19 s.
19. Sibiryak C.B., Chereshev V.A., Simbirtsev A.C., Sibiryak D.S., Gavrilo T.V. Cytokine regulation of biotransformation of xenobiotics and endogenous compounds [*Tsitokinovaya regulyatsiya biotransformatsii ksenobiotikov i endogennykh soedinenii*]. Ekaterinburg. 2006; 160 s.
20. Sidel'nikova V.M., Sukhikh G.T. Miscarriage [*Nevynashivanie beremennosti*]. Moscow. 2010; 536 s.
21. Sidel'nikova V.M. Podgotovka i vedenie beremennosti u zhenshchin s privychnym nevnashivaniem. Metodicheskie posobiya i klinicheskie protokoly [*Preparation and maintenance of pregnancy in women with recurrent pregnancy loss*. Methodological tools and clinical protocols]. Moscow. 2010; 219 s.
22. Skvortsova M.Yu., Podzolkova N.M. *Ginekologiya*. 2010; 12 (1): 12.
23. Sukhikh G.T., Safronova V.G., Van'ko L.V. *Byul. eksper. biol. med*. 2002; 134 (8): 124-135.
24. Khandogina E.K., Rozhkova Z.N., Khandogina A.V. Fundamentals of Medical Genetics. Textbook [*Osnovy meditsinskoj genetiki*. Uchebnoe posobie]. Moscow. 2004; 176 s.
25. Khodzhaeva D.A., Lunina S.N., Lutsenko H.H. *Vestnik RGMU*. 2011; 2: 134-136.
26. Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Bizenkova M.N. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2006; 6: 28-34.
27. Association between single nucleotide polymorphisms of 5'-untranslated region of GPx4 gene and male infertility. Liu S.Y., Zhang C.J., Si X.M., Yao Y.F., Shi L., Ke J.K., Yu L., Shi L., Yang Z.Q., Huang X.Q., Sun H., Chu J.Y. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2011 Jun; 28 (3): 270-4.
28. Bermano G., Pagmantidis V., Holloway N., Kadri S., Mowat N.A., Shiel R.S., Arthur J.R., Mathers J.C., Daly A.K., Broom J., Hesketh J.E. Evidence that a polymorphism within the 3'UTR of glutathione peroxidase 4 is functional and is associated with susceptibility to colorectal cancer. School of Life Sciences, The Robert Gordon University, Aberdeen, AB25 1HG, UK. *Genes Nutr*. 2007 Nov; 2 (2): 225-32.
29. Cindrova-Davies T., Hong-Wa Y. et al Oxidative stress, gene expression and protein changes induced in the human placenta during labor. *Am. J. Pathol*. 2007; 171 (4): 1117-1168.
30. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Mar 21. Rosta K., Molvarec A., Enzsöly A., Nagy B., Rónai Z., Fekete A., Sasvári-Székely M., Rigó J. Jr., Vér A. Association of extracellular superoxide dismutase (SOD3) Ala40Thr gene polymorphism with pre-eclampsia complicated by severe fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Feb; 142 (2): 134-8. Epub 2008. Dec 23.
31. Lin J.C., Kuo W.R., Chiang F.Y., Hsiao P.J., Lee K.W., Wu C.W., Juo S.H. Glutathione peroxidase 3 gene polymorphisms and risk of differentiated thyroid cancer. *Surgery*. 2009 May; 145 (5): 508-13. Epub 2009 Feb 23.
32. Luigetti M., Lattante S., Zollino M., Conte A., Marangi G., Del Grande A., Sabatelli M. SOD1 G93D sporadic amyotrophic lateral sclerosis (SALS) patient with rapid progression and concomitant novel ANG variant. *Neurobiol Aging*. 2011 Oct; 32 (10): 1924.e15-8. Epub 2011 May 28.
33. Mlakar S.J., Osredkar J., Prezelj J., Marc J. Antioxidant enzymes GSR, SOD1, SOD2, and CAT gene variants and bone mineral density

- values in postmenopausal women: a genetic association analysis. *Menopause*. 2012 Mar; 19 (3): 368-76.
34. Mohammadi K., Maimaitiming S., Emery N., Bellili-Muñoz N., Roussel R., Fumeron F., Hadjadj S., Marre M., Velho G. Allelic variations in superoxide dismutase-1 (SOD1) gene are associated with increased risk of diabetic nephropathy in type 1 diabetic subjects. *Mol Genet Metab*. 2011 Dec; 104 (4): 654-60. Epub 2011 Sep 8.
35. Quick S.K., Shields P.G., Nie J., Platek M.E., McCann S.E., Hutson A.D., Trevisan M., Vito D., Modali R., Lehman T.A., Seddon M., Edge S.B., Marian C., Muti P., Freudenheim J.L. Effect modification by catalase genotype suggests a role for oxidative stress in the association of hormone replacement therapy with postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 May; 17 (5): 1082-7.
36. Ramprasath T., Murugan P.S., Kalaiarasan E., Gomathi P., Rathinavel A., Selvam G.S., Genetic association of Glutathione peroxidase-1 (GPx-1) and NAD(P)H: Quinone Oxidoreductase 1(NQO1) variants and their association of CAD in patients with type-2 diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2012 Feb; 361 (1-2): 143.
37. Seamus J. Murphy, Anne E. Hughes, Chris C. Patterson, Lesley A. Anderson, R.G. Peter Watson, Brian T. Johnston, Harry Comber, Jim McGuigan John, V. Reynoldsand, Liam J. Murray. A population-based association study of SNPs of GSTP1, MnSOD, GPX2 and Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Carcinogenesis*. 2007; 28 (6): 1323-1328.

#### Сведения об авторах:

Морозова Ксения Владимировна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: [morozovadk@mail.ru](mailto:morozovadk@mail.ru). Тел.: +7 (499) 432-98-97.

Луценко Николай Николаевич – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997.

#### About the authors:

Morozova Ksenia Vladimirovna – post-graduate student of the department of obstetrics and gynecology №1. The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, d. 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: [morozovadk@mail.ru](mailto:morozovadk@mail.ru). Tel.: +7 (499) 432-98-97.

Lutsenko Nikolai Nikolaevich – Ph.D., assistant professor of obstetrics and gynecology №1. The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, d. 1, Moscow, Russia, 117997.