



© И. В. Шаталина<sup>1</sup>,  
Ю. В. Гареева<sup>2</sup>,  
Л. А. Гордеева<sup>1</sup>, Е. Н. Воронина<sup>3</sup>,  
И. М. Сутулина<sup>4</sup>,  
М. Л. Филипенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Институт экологии человека СО РАН, Кемерово;

<sup>2</sup>МБУЗ ГКБ № 3 им. М. А. Подгорбунского, Родильный дом № 1, Кемерово;

<sup>3</sup>ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск;

<sup>4</sup>ГБОУ ВПО КемГМА МЗ РФ, Кемерово

**Изучали ассоциации полиморфизмов генов *GSTM1 (del)*, *GSTP1 (Ile105Val)* и курения в семье с врожденными пороками развития (ВПР) у новорожденного ребенка. Выявили, что сами полиморфизмы генов *GSTM1 (del)* и *GSTP1 (Ile105Val)* не ассоциированы с риском ВПР у новорожденного. Однако курение в семье может повышать рискованную значимость генотипов *GSTP1 (Ile105Val)* в формировании ВПР у ребенка.**

✿ **Ключевые слова:** врожденный порок развития; гены детоксикации ксенобиотиков; *GSTM1*; *GSTP1*.

## АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *GSTM1 (DEL)*, *GSTP1 (ILE105VAL)* И КУРЕНИЯ В СЕМЬЕ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ

### ВВЕДЕНИЕ

Известно, что более половины врожденных пороков развития (ВПР) возникают вследствие воздействия внешне-средовых и эндогенных факторов. Широкая распространенность курения среди населения, особенно среди женщин детородного возраста, не только отрицательно отражается на качестве собственного здоровья, но и на здоровье своего потомства.

В организме человека продукты табачного дыма метаболизируются с помощью ферментной системы детоксикации ксенобиотиков, функциональная недостаточность которой способствует накоплению не выведенных из организма токсичных веществ, определяющих, в свою очередь, канцеро- или тератогенный эффект (Obolenskaya et al., 2004). Во время беременности ферментная система детоксикации ксенобиотиков приобретает трехуровневый характер, функционируя в материнско-плацентарно-плодовом компартменте. Наиболее «слабым звеном» является плод из-за отсутствия или низкой экспрессии у него большинства ферментов детоксикации (Сокова, 2008).

Семейство ферментов глутатион-S-трансфераз (GST) отвечает за детоксикацию реактивных электрофильных метаболитов мутагенов и канцерогенов, образующихся в результате процессов окисления микросомальными ферментами цитохрома P450, и выведении этих комплексов из организма (Гуляева с соавт., 2000). Установлено, что в неонатальном периоде (начиная с 8-й недели гестации) из всех ферментов GST экспрессируются только ферменты GSTA, GSTM и GSTP1 (Сокова, 2008). Функциональная активность ферментов GST контролируется генами, для которых характерен генетический полиморфизм.

У людей отсутствие функциональной активности ферментов *GSTM1* связано с обширной делецией в соответствующем гене (генотип «0/0») (Hayes et al., 2005). Ген *GSTP1* имеет несколько вариантов, но более функционально значимой является нуклеотидная замена A > G в 5-м экзоне гена, которая приводит к замене аминокислоты изолейцина на валин в 105-м кодоне (105 Ile Val). Эта мутация значительно снижает активность фермента *GSTP1* (Ступко с соавт., 2011). Ассоциации полиморфизмов генов *GSTM1 (del)* и *GSTP1 (Ile105Val)* с ВПР активно изучаются, но обнаруженные результаты далеко неоднозначны. В связи с этим целью настоящего исследования стало изучение ассоциаций полиморфизмов генов *GSTM1 (del)*, *GSTP1 (Ile105Val)* и курения в семье с ВПР у новорожденного ребенка.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Выборки.** Обследованы образцы ДНК 219 детей, родившихся при сроке гестации 35 недель и более (доношенные и недоношенные I степени), с массой тела более 2000 г. Все обследуемые дети принадлежали к русской этнической группе.

В основную группу были включены образцы ДНК 94 новорожденных детей с диагнозом врожденный порок развития (группа ВПР). Постановка клинического диагноза проводилась врачами-неонатологами в соответствии с МКБ-10 (Q00-Q99) (Международная классификация болезней...).

Поступила в редакцию 08.10.2014  
Принята к публикации 21.11.2014

Таблица 1

## Распределение детей по подгруппам в зависимости от врожденного порока развития

| № | Подгруппа           | N (%)     | Врожденная аномалия   |
|---|---------------------|-----------|---|
| 1 | ССС                 | 28 (29,8) | Дефект межжелудочковой и/или предсердной перегородки, аномалии магистральных сосудов, тетрада Фалло |
| 2 | МВПР                | 20 (21,3) | Сочетание 2, 3 видов врожденных аномалий  |
| 3 | МВС                 | 17 (18,1) | Врожденный гидронефроз, дисплазия почек (одно/двух сторонняя) пиелоектазия, поликистоз почек        |
| 4 | КМС                 | 10 (10,6) | Полидактилия, укорочение трубчатых костей, нарушение развития передней брюшной стенки               |
| 5 | ПС                  | 8 (8,5)   | Атрезия пищевода, гастрошизис и др. аномалии развития желудочно-кишечного тракта                    |
| 6 | ЦНС                 | 5 (5,3)   | Гипоплазия мозолистого тела, мозжечка, микроцефалия   |
| 7 | ВПР губы и/или неба | 4 (4,2)   | Расщелина неба, расщелина верхней губы, расщелина губы и неба (Q35-Q37)                             |
| 8 | ПО                  | 2 (2,1)   | Кистозная аномалия развития яичника, гипоспадия   |

Здесь и далее N — количество обследованных в группах; СССР — сердечнососудистая система (Q20–Q28); МВПР — множественные врожденные пороки развития; МВС — мочевыделительная система (Q60-Q64); КМС — костно-мышечная система (Q65–Q79); ПС — пищеварительная система (Q38–Q45); ЦНС — центральная нервная система (Q00–Q07); ПО — врожденные аномалии развития половых органов (Q50–56)

Структура ВПР представлена в таблице 1. Критерием исключения являлись пороки, ассоциированные с хромосомными аномалиями (синдром Дауна и др.), установленными во время беременности.

В группу сравнения (**контроль**) вошли образцы ДНК 125 новорожденных детей без ВПР.

Одновременно проведено анкетирование матерей детей из обеих групп, анализ историй родов и историй развития новорожденных. Влияние фактора курения анализировали на основании имеющейся информации о курении в семье, которое оценивали как курение одного из родителей или обоих родителей. В группе ВПР курение в семье отмечалось в 63,8 % случаев, а в контрольной группе — 52,9 % случаев.

Работу проводили с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с требованиями 9 федерального закона от 27.07.06 г. «О персональных данных» № 152-ФЗ.

**Генотипирование.** Выделение ДНК из лимфоцитов пуповинной крови проводили с помощью метода фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом, образцы ДНК хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Типирование генов *GSTM1* (*del*) проводили методом Real-time PCR с интеркалирующим флуоресцентным красителем SYBRGreenI и анализом кривых плавления. Каждый образец амплифицировали с использованием пары специфических праймеров для *GSTM1*: 5'GGTCAAGGACATCATAGACGAGAA3' (прямой) и 5'CTCAGGAGAACTGAAGCCAAA3' (обратный) и внутреннего положительного контроля, в качестве которого использовали легкоплавкий А/Т-богатый некодирующий фрагмент генома, условно обозначаемый как LTM (low temperature melting): 5'TGGGTGCTAGAGGTATAATCG3'

(прямой) и 5'TTAGAGGAAGCTGGGTAAGAG3' (обратный). Размеры амплифицируемых фрагментов *GSTM1* — 229 пар оснований, *LTM* — 127 пар оснований, расчетная температура отжига всех праймеров составляла  $64-66^{\circ}\text{C}$ , ожидаемая температура плавления продуктов амплификации — *GSTM1* —  $86,5^{\circ}\text{C}$ , *LTM* —  $78,5^{\circ}\text{C}$ . Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл, смесь содержала: 40–100 нг ДНК; 65 mM Tris-HCl (pH8,9); 0,05 % Tween 20; 16 mM  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ; 2,4 mM  $\text{MgCl}_2$ ; 0,2 mM dNTP, 0,3 мкМ растворы олигонуклеотидных праймеров; 0,8XSYBRGreenI; 0,5 ед. акт. термостабильной Taq-полимеразы. Отсутствие флуоресцентного сигнала указывало на гомозиготность индивидуума по делеции гена («0/0»), наличие — на носительство «положительного» генотипа («+»), несущего функциональный аллель в гомо- или гетерозиготном состоянии.

Типирование нуклеотидной замены 1404A > G (Ile105Val) гена *GSTP1* (rs1695) проводили методом Real-time ПЦР с использованием технологии конкурирующих TaqMan-зондов. Каждый образец амплифицировался с использованием пары специфических праймеров и двух зондов, (5'-GATGCTCACATAGTTGGTGTAG-3' (прямой) и 5'-GGTGGACATGGTGAATGAC-3' (обратный); 5'-FAM-CTGCAAATACATCTCCCTCAT-BHQ-3' и 5'-R6G-CGCAAATACGTCTCCCTCAT-BHQ-3'). Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл, смесь содержала 40–100 нг ДНК; 300 нМ каждого праймера; по 100–200 нМ Taqman-зондов, конъюгированных с FAM или R6G; 200 мкМ-ные dNTP, амплификационный буфер, термостабильную Taq-полимеразу — 0,5 ед. акт./реакц.

Реакции амплификации проводили с помощью амплификатора CFX-96 (Bio-Rad, США).

Таблица 2

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов *GSTM1 (del)* и *GSTP1 (Ile105Val)* у детей с ВПР и в контрольной группе

| Генотип      | Группа              |               | $\chi^2$ ;<br>P-value |
|--------------|---------------------|---------------|-----------------------|
|              | Контроль<br>N = 126 | ВПР<br>N = 94 |                       |
| <i>GSTM1</i> |                     |               |                       |
| «+»          | 65 (51,6 %)         | 43 (45,8 %)   | 0,52; df = 1; 0,47    |
| «0/0»        | 61 (44,8 %)         | 51 (54,2 %)   |                       |
| <i>GSTP1</i> | N = 125             | N = 94        |                       |
| Val/Val      | 14 (11,2 %)         | 12 (12,8 %)   | 1,52; df = 2; 0,46    |
| Ile/Val      | 42 (33,6 %)         | 38 (40,4 %)   |                       |
| Ile/Ile      | 72 (55,2 %)         | 44 (46,8 %)   |                       |
| Аллели       | N = 250             | N = 188       |                       |
| Val          | 70 (28,0 %)         | 62 (33,0 %)   | 1,03; df = 1; 0,29    |
| Ile          | 180 (72,0 %)        | 126 (67,0 %)  |                       |

Статистическая обработка данных. Соответствие частот генотипов гена *GSTP1 (Ile105Val)* равновесию Харди-Вайнберга проверяли по критерию  $\chi^2$ . Вычисление проводили с помощью программы De Finetti на сайте Института генетики человека (Tests for deviation...) В этом случае и при использовании других критериев нулевую гипотезу отвергали при  $P \leq 0,05$ .

Попарное сравнение частот аллелей и генотипов *GSTM1 (del)* и *GSTP1 (Ile105Val)* проводили с помощью двустороннего точного теста Фишера и критерия  $\chi^2$ . Результаты обсуждали при наличии тенденции отличий между выборками при  $0,05 \leq P \leq 0,1$ .

Силу ассоциации анализируемых признаков определяли с помощью величины отношения шансов (OR). Для OR рассчитывали доверительный интервал (CI) при 95%-м уровне значимости. OR, рассчитанные сопоставлением частот генотипов *GST* в курящих семьях с ВПР у ребенка и в семьях с условно здоровым ребенком, или, наоборот, рассчитанные только для некурящих семей с ВПР у ребенка и семей с условно здоровым ребенком, показывают влияние генотипа (ORg) на риск возникновения ВПР у ребенка, но в разных условиях окружающей среды. OR, рассчитанные путем сопоставления частот генотипов *GST* в курящих семьях с ВПР у ребенка и в некурящих семьях с условно здоровым ребенком, учитывают взаимодействие генетического признака и внешнего фактора (ORg + f). Если влияние этих факторов однонаправлено, то величина ORg + f будет выше, чем ORg для некурящих. Если же влияние этих факторов разнонаправлено, то ORg + f будет ниже (Вавилин с соавт., 2000).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении распределения частот генотипов *GSTM1 (del)* у детей с ВПР и детей контрольной группы было обнаружено, что гомозиготный по делеции генотип «0/0» гена *GSTM1* равновероятно встречался в обеих группах

(51 и 53 % соответственно,  $P = 0,47$ ). Данные представлены в таблице 2. Частота этого генотипа была сопоставима с таковой у их матерей (Gordeeva et al., 2013) и с данными литературы относительно его распределения у лиц европейского происхождения (Garte et al., 2001).

Ранее выявлены ассоциации генотипа «0/0» гена *GSTM1* с атрезией пищевода (Filonzi et al., 2010), с расщелиной неба (Shaw et al., 2003) и врожденными аномалиями ЦНС (Morales et al., 2009) у детей. Расхождение наших данных с данными литературы можно объяснить особенностями частот этих видов ВПР в нашей выборке детей, где лидировали такие виды, как ВПР ССС, МВПР и ВПР МВС, тогда как вышеуказанные пороки являлись относительно редкими ( $n < 10$ ) и это обстоятельство не позволило нам провести сравнение.

Изучение распределения частот аллелей и генотипов *GSTP1 (Ile105Val)* в исследуемых группах показало отсутствие отличий между наблюдаемыми и ожидаемыми частотами при равновесии Харди-Вайнберга (данные не показаны,  $P > 0,05$ ).

Сравнение частот аллелей и генотипов *GSTP1 (Ile105Val)* в группах детей с ВПР и условно здоровыми детьми (табл. 2) не выявило статистически значимых отличий между этими группами ( $P = 0,29$  для аллелей и  $P = 0,46$  для генотипов). В то же время их характер распределения был сопоставим с таковым у их матерей (Gordeeva et al., 2013) и с данными итальянских исследователей (Cresci et al., 2011), но отличался от результатов американских исследователей (Ramirez et al., 2007), что можно объяснить особенностями распределения частот генотипов гена *GSTP1 (Ile105Val)* у разных этносов. Кроме того, наши результаты согласуются с результатами других авторов, где также не подтверждены ассоциации полиморфизма *GSTP1 (Ile105Val)* с ВПР ССС и расщелиной губы и/или неба у детей (Cresci et al., 2013; Ramirez et al., 2007).

Ранее выявлено, что курение в семье (одного или обоих родителей) может быть ассоциировано с аллергическими реакциями органов дыхания у детей — но-

Таблица 3

Ассоциации генотипов *GST* (локусов *M1* и *P1*) и курения в семье с ВПР у ребенка

| Генотип ребенка            | Курение в семье (+)      |                        | Отсутствие курения в семье (-) |                         | OR <sub>g(+)</sub><br>(CI:95 %)   | OR <sub>g(-)</sub><br>(CI:95 %) | OR <sub>g(+/-)</sub><br>(CI:95 %) |
|----------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------------|-------------------------|---|---------------------------------|-----------------------------------|
|                            | Контроль<br>N = 68       | ВПР<br>N = 71          | Контроль<br>N = 34             | ВПР<br>N = 17           |   |                                 |                                   |
| <i>GSTM1</i>               |                          |                        |                                |                         |   |                                 |                                   |
| «+»                        | 32 (47,0 %)              | 35 (49,0 %)            | 19 (55,9 %)                    | 7 (41,2 %)              |   |                                 |                                   |
| «0/0»                      | 36<br>(53,0 %)           | 36<br>(51,0 %)         | 15<br>(44,1 %)                 | 10<br>(58,8 %)          | 0,91<br>(0,46–1,77)   | 1,8<br>(0,55–5,88)              | 1,3<br>(0,57–2,96)                |
| $\chi^2$ ; <i>P</i> -value | 0,07; df = 1; 0,86       |                        | 0,98; df = 1; 0,38             |                         | ВПР <sub>(+)</sub> /контроль <sub>(-)</sub> ; 0,40; df = 1; 0,54        |                                 |                                   |
| <i>GSTP1</i>               |                          |                        |                                |                         |   |                                 |                                   |
| Val/Val                    | N = 67<br>12<br>(15,6 %) | N = 71<br>7<br>(9,8 %) | N = 33<br>1<br>(3,0 %)         | N = 17<br>3<br>(17,6 %) | 0,50<br>(0,18–1,36)   | 6,85<br>(0,65–71,81)            | 3,5<br>(0,41–29,68)               |
| Ile/Val                    | 21<br>(27,3 %)           | 35<br>(49,3 %)         | 9<br>(27,3 %)                  | 1<br>(5,9 %)            | <b>2,12</b><br><b>(1,06–4,26)</b>                                       | 0,16<br>(0,02–1,44)             | <b>2,59</b><br><b>(1,05–6,35)</b> |
| Ile/Ile                    | 34<br>(57,1 %)           | 29<br>(40,9 %)         | 23<br>(69,7 %)                 | 13<br>(75,5 %)          | 0,67<br>(0,34–1,31)   | 1,41<br>(0,36–5,41)             | <b>0,30</b><br><b>(0,12–0,72)</b> |
| $\chi^2$ ; <i>P</i> -value | 5,10; df = 2; 0,07       |                        | 5,63; df = 2; 0,05             |                         | ВПР <sub>(+)</sub> /контроль <sub>(-)</sub> ; 7,69; df = 2; <b>0,02</b> |                                 |                                   |

сителей делеционных генотипов *GSTM1* и *GSTT1* (Вавилин с соавт., 2000). Также обнаружено, что у детей с сочетанием «0/0» генотипов *GSTM1* и *GSTT1* риск развития ВПР ССС был значительно выше, когда оба родителя подвергались токсическому воздействию факторов окружающей среды (Cresci et al., 2011). В связи с этим мы предположили, что курение в семье и полиморфизмы генов *GST* локусов *M1* и *P1* могут быть ассоциированы с риском ВПР.

Наше исследование показало, что совместно курение в семье и полиморфизм гена *GSTM1* (*del*) у ребенка не ассоциированы с риском ВПР. Для генотипа *GSTM1* «0/0» величины OR<sub>g</sub> в группах курящих и некурящих семей значимо не отличались (табл. 3). Иная ситуация была найдена в отношении курения и полиморфизма *GSTP1* (Ile105Val) у детей.

В группе курящих семей частоты генотипов *GSTP1* (Ile105Val) у детей с ВПР и условно здоровых детей статистически значимо не отличались друг от друга (*P* = 0,07). Однако у детей гетерозиготный генотип Ile/Val был ассоциирован с двукратным риском ВПР (OR<sub>g</sub> = 2,12; 95 % CI: 1,06–4,26).

В группе некурящих семей частоты генотипов *GSTP1* (Ile105Val) у детей с ВПР и условно здоровых детей были сопоставимыми (*P* = 0,05). Ассоциации этих генотипов с риском ВПР также отсутствовали.

При сравнении частот генотипов гена *GSTP1* (Ile105Val) у детей с ВПР в курящих семьях с таковыми у условно здоровых детей в некурящих семьях были выявлены статистически значимые различия между ними (*P* = 0,02). При этом генотип Ile/Val у детей был ассоциирован с риском ВПР (OR<sub>g(+)</sub> = 2,59; 95 % CI: 1,05–6,35), тогда как гомозиготный генотип Ile/Ile у де-

тей был ассоциирован с протективным эффектом к ВПР (OR<sub>g(+)</sub> = 0,30; 95 % CI: 0,12–0,72). Возможно, что курение в семье может модифицировать рисковую значимость генотипов гена *GSTP1* (Ile105Val) в формировании ВПР у ребенка.

Ранее установлено, что из всех изоформ ферментов *GST* только ферменты *GSTP1* имели функциональную активность в тканях эмбриона и плода (Raijmakers et al., 2001), поэтому выявленные ассоциации полиморфизма гена *GSTP1* (Ile105Val) и курения в семье представляют особый интерес. Совместный эффект курения в семье и гетерозиготного генотипа Ile/Val гена *GSTP1* (Ile105Val) на риск ВПР у ребенка мало понятен. Возможно, выявленная ассоциация может быть обусловлена небольшим количеством обследованных детей, в результате чего ассоциации гомозиготного генотипа Val/Val не достигали статистической значимости.

Известно, что полиморфизм гена *GSTP1* (Ile105Val) имеет неравновесие по сцеплению с другим полиморфизмом — *GSTP1* (Ala114Val). В связи с этим описано 4 аллеля гена *GSTP1*: *A* — Ile105/Ala114, *B* — Val105/Ala114, *C* — Val105/Val114 и *D* — Ile105/Val114. Аллель *A* считается нормальным, а мутантные *B*, *C* и *D* кодируют функционально менее активные формы фермента (активность снижена в 3–4 раза) (Ступко с соавт., 2011). Возможно, дополнительное типирование полиморфизма *GSTP1* (Ala114Val) с подсчетом гаплотипов позволит сделать более обоснованные выводы относительно совместного эффекта курения в семье и полиморфных вариантов гена *GSTP1* на риск возникновения ВПР у ребенка.

Таким образом, наше исследование показало, что сами полиморфизмы генов *GSTM1* (*del*) и *GSTP1* (Ile105Val) не ассоциированы с риском ВПР у новорож-

денного. Однако курение в семье может увеличивать рисковую значимость генотипов полиморфизма гена *GSTP1* (Ile105Val) в формировании ВПР у ребенка. Для более полного понимания выявленных ассоциаций генотипов *GSTP1* (Ile105Val) и курения в семье требуется продолжение исследования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вавилин В. А., Часовникова О. Б., Ляхович В. В. с соавт. (2000) Генетический полиморфизм глутатион-S-трансферазы M1 и T1 у детей, больных бронхиальной астмой. Вопросы медицинской химии. № 4: С. 388–397.
2. Гуляева Л. Ф., Вавилин В. А., Ляхович В. В. (2000) Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе. Новосибирск: серия «Экология». 85 с.
3. МКБ 10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра URL: <http://mkb-10.com/>.
4. Сокова Е. А. (2008) Особенности системы биотрансформации лекарственных средств в фетоплацентарном комплексе. Биомедицина. № 1: С. 14–25.
5. Ступко Е. Е., Шенин В. А., Колесникова Л. И. с соавт. (2011) Роль полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков в развитии миомы матки и эндометриоза. Сибирский медицинский журнал. № 5: С. 5–8.
6. Cresci M., Foffa I., Ait-Ali L. et al. (2011) Maternal and Paternal Environmental Risk Factors, Metabolizing *GSTM1* and *GSTT1* Polymorphisms, and Congenital Heart Disease. *Am. J. Cardiol.* V. 108: P. 1625–1631.
7. Cresci M., Foffa I., Ait-Ali L. et al. (2013) Maternal and Paternal Environmental Risk Factors, Metabolizing *GSTM1* and *GSTT1* Polymorphisms, and Congenital Heart Disease. *Pediatr. Cardiol.* V. 34 (2): P. 281–285.
8. Filonzi L., Magnani C., de' Angelis G. L. et al. (2010) Evidence That Polymorphic Deletion of the Glutathione S-Transferase Gene, *GSTM1*, is Associated with Esophageal Atresia. *Birth Defects Research (Part A)*. V. 88: P. 743–747.
9. Garte S., Gaspari L., Alexandrie A.-K. et al. (2001) Metabolic Gene Polymorphism Frequencies in Control Populations. *Cancer Epidemiol. Biomarkers, Prev.* V. 10: P. 1239–1248.
10. Gordeeva L. A., Voronina E. N., Sokolova E. A. et al. (2013) Association *GSTT1*, *GSTM1* and *GSTP1* (Ile105Val) genetic polymorphisms in mothers with risk of congenital malformations in their children in Western Siberia: a case-control study. *Prenatal Diagnosis*. V. 33 (11): P. 1095–101.
11. Hayes J. D., Flanagan J. U., Jowsey I. R. (2005) Glutathione Transferases. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* V. 45: P. 51–88.
12. Morales E., Sunyer J., Julvez J. et al. (2009) *GSTM1* polymorphisms modify the effect of maternal smoking during pregnancy on cognitive functioning in pre-schoolers. *Int. J. Epidemiol.* V. 38 (3): P. 690–697.
13. Obolenskaya M., Teplyuk N., Sasonova L. et al. (2004) Glutathionetransferase activity and PAH-DNA adducts in human placenta as a risk factor for newborn in radioactively contaminated regions. *International Journal of Radiation Medicine*. V. 6 (1–4): P. 154–166.
14. Rajmakers M. T., Steegers E. A., Peters W. H. (2001). Glutathione S-transferases and thiol concentrations in embryonic and early fetal tissues. *Hum Rep.* V. 16: P. 2445–2450.
15. Ramirez D., Lammer E. J., Iovannisci D. M. et al. (2007) Maternal Smoking During Early Pregnancy, *GSTP1* and *EPHX1* Variants, and Risk of Isolated Orofacial Clefts. *Cleft Palate—Craniofacial Journal*. V. 44(4): P. 366–373.
16. Shaw G. M., Nelson V., Iovannisci D. M. et al. (2003) Maternal Occupational Chemical Exposures and Biotransformation Genotypes as Risk Factors for Selected Congenital Anomalies. *Am. J. Epidemiol.* V. 157: P. 475–484.
17. Tests for deviation from Hardy-Weinberg equilibrium and tests for association. Cited 08.09.2014. URL: <http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>.

#### ASSOCIATION OF *GSTM1* (*DEL*), *GSTP1* (*Ile105VAL*) GENETIC POLYMORPHISMS AND SMOKING IN THE FAMILY WITH CONGENITAL MALFORMATIONS

*Shatalina I. V., Gareeva Yu. V., Gordeeva L. A., Voronina E. N., Sutulina I. M., Filipenko M. L.*

✿ **SUMMARY: Background.** The association of *GSTM1* (*del*) and *GSTP1* (Ile105Val) polymorphisms with congenital malformations (CMs) actively studied. However, the results of various studies are conflicting. This study aims to investigate the association of *GSTM1* (*del*), *GSTP1* (Ile105Val) genetic polymorphisms and smoking in the family with congenital malformations in the newborn. **Method.** We studied 94 newborn with CMs and 125 healthy newborn. Null genotype of *GSTM1* was identified through multiplex real-time PCR, and *GSTP1* gene (Ile105Val) polymorphism was determined through TaqMan-real-time PCR. **Results.** The study showed that polymorphic loci of *GSTM1* (*del*) and *GSTP1* (Ile105Val) genes were not associated with the risk of congenital malformations in the newborn ( $P=0,46$  and  $P=0,47$ ). When comparing the frequencies of genotypes the *GSTP1* (Ile105Val) gene in newborn with CMs in the families of smokers with those of healthy newborn in non-smoking families statistically significant differences between them were found ( $P=0,02$ ). The genotype Ile/Val in children was associated with CMs ( $ORg+f=2,59$ ; 95% CI: 1,05-6,35), while the homozygous genotype Ile/Ile in newborn was associated with a protective effect to CMs ( $ORg+f=0,30$ ; 95% CI: 0,12-0,72). Possibly, the association of the homozygous genotype Val/Val did not reach statistical significance due to a small number of children surveyed. **Conclusion.** The smoking in the family increases the risk of CMs in the newborn with genotypes of *GSTP1* gene (Ile105Val) polymorphism.

✿ **KEY WORDS:** congenital malformation; genes of xenobiotics detoxication; *GSTM1*; *GSTP1*.

## \* REFERENCES (TRANSLITERATED)

1. Cresci M., Foffa I., Ait-Ali L. et al. (2011) *Am. J. Cardiol.* V. 108: P. 1625–1631.
2. Cresci M., Foffa I., Ait-Ali L. et al. (2013) *Pediatr. Cardiol.* V. 34 (2): P. 281–285.
3. Filonzi L., Magnani C., de'Angelis G.L. et al. (2010) *Birth Defects Research (Part A)*. V. 88: P. 743–747.
4. Garte S., Gaspari L., Alexandrie A.-K. et al. (2001) *Cancer Epidemiol. Biomarkers, Prev.* V. 10: P. 1239–1248.
5. Gordeeva L.A., Voronina E.N., Sokolova E.A. et al. (2013) *Prenatal Diagnosis*. V. 33 (11): P. 1095–101
6. Gulyaeva L.F., Vavilin V.A., Lyakhovich V.V. (2000). *Fermenty biotransformatsii ksenobiotikov v khimicheskom kantserogeneze [Xenobiotic biotransformation enzymes in chemical cancerogenesis]*. Novosibirsk: series "Ecology", 85 p.
7. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. (2005) *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* V. 45: P. 51–88.
8. МКБ 10 — Mezhdunarodnaya klassifikatsiya bolezney 10-go peresmotra [International classification of diseases 10th revision] UIRL: <http://mkb-10.com/>.
9. Morales E., Sunyer J., Julvez J. et al. (2009) *Int. J. Epidemiol.* V. 38 (3). P. 690–697.
10. Obolenskaya M., Teplyuk N., Sasonova L. et al. (2004) *International Journal of Radiation Medicine*. V. 6 (1–4). P. 154–166.
11. Raijmakers M. T., Steegers E. A., Peters W.H. (2001) *Hum Reprod.* V. 16. P. 2445–2450.
12. Ramirez D., Lammer E. J., Iovannisci D. M. et al. (2007) *Cleft Palate—Craniofacial J.* V. 44 (4). P. 366–373.
13. Shaw G. M., Nelson V., Iovannisci D. M., et al. (2003) *Am. J. Epidemiol.* V. 157. P. 475–484.
14. Sokova E.A. (2008) Osobennosti sistemy biotransformatsii lekarstvennykh sredstv v fetoplatsentarnom komplekse [Particularities of human grud-metabolizing system in fetoplacental complex]. *Biomedicine*. N 1. P. 14–25.
15. Stupko E. E., Shenin V.A., Kolesnikova L. I., Labygina A. V., Suturina L. V. (2011) Rol' polimorfizmov genov detoksikatsii ksenobiotikov v razvitii miomy matki i ehndometrioza [The role of polymorphisms genes of detoxification of xenobiotics in the development of endometriosis and hysteryomyoma in women]. *Siberian Journal of Medical*. 2011. V. 104 (5). P. 5–8.
16. Tests for deviation from Hardy-Weinberg equilibrium and tests for association. Cited 08.09.2014. URL: <http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>.
17. Vavilin V.A., Chasovnikova O.B., Lyakhovich V.V., Govalov S.M., Ryabova O.A. (2000) Geneticheskij polimorfizm glutation-S-transferazy M1 i T1 u detej, bol'nyh bronhial'noj astmoj [Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase M1 and T1 in asthmatic childrens]. *Issues of Medical Chemistry*. V. 46 (4). P. 388–397.

## \* Информация об авторах

**Шаталина Ирина Викторовна** — инженер-биолог. Лаборатория иммуногенетики. Институт Экологии человека СО РАН. 650002, Кемерово, Ленинградский пр-т, д. 10. E-mail: [irina\\_ve@mail.ru](mailto:irina_ve@mail.ru).

**Гареева Юлия Валериевна** — врач неонатолог. МБУЗ ГКБ № 3 им. М.А. Подгорбунского. 650099, Кемерово, ул. Н. Островского, д. 22. E-mail: [gareeva.j@bk.ru](mailto:gareeva.j@bk.ru).

**Гордеева Людмила Александровна** — к. б. н., зав. лабораторией иммуногенетики. Институт Экологии человека СО РАН. 650002, Кемерово, Ленинградский пр-т, д. 10. E-mail: [gorsib@rambler.ru](mailto:gorsib@rambler.ru).

**Воронина Елена Николаевна** — к. б. н., м. н. с. Лаборатория фармакогеномики. Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. 630090, Новосибирск, пр-т Академика М. А. Лаврентьева, д. 8. E-mail: [voronina\\_l@inbox.ru](mailto:voronina_l@inbox.ru).

**Сутулина Ирина Михайловна** — к. м. н. Кафедра факультетской педиатрии. ГБОУ ВПО КемГМА МЗ РФ. 650056, Кемерово, ул. Вошилова, д. 22а. E-mail: [sutulinaim@rambler.ru](mailto:sutulinaim@rambler.ru).

**Филипенко Максим Леонидович** — к. б. н. Заведующий лабораторией фармакогеномики. Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. 630090, Новосибирск, пр-т Академика М. А. Лаврентьева, д. 8. E-mail: [max@niboch.nsc.ru](mailto:max@niboch.nsc.ru).

**Shatalina Irina Viktorovna** — biological engineer. Lab. of immunogenetics. Institute of Human Ecology of the Siberian Branch of the RAS. 650002, Kemerovo, Leningradskiy prospekt, 10. E-mail: [irina\\_ve@mail.ru](mailto:irina_ve@mail.ru).

**Gareeva Yuliya Valerievna** — neonatologist. M.A. Podgorbunskiy municipal clinical hospital N 3. 650099, Kemerovo, N. Ostrovskogo St., 22. E-mail: [gareeva.j@bk.ru](mailto:gareeva.j@bk.ru).

**Gordeeva Lyudmila Aleksandrovna** — candidate of biological sciences. Head of Laboratory immunogenetics. Institute of Human Ecology of the Siberian Branch of the RAS. 650002, Kemerovo, Leningradskiy prospekt, 10. E-mail: [gorsib@rambler.ru](mailto:gorsib@rambler.ru).

**Voronina Elena Nikolaevna** — candidate of biological sciences, jounior researcher. Laboratory of pharmacogenomics. Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS. 630090, Novosibirsk, prospekt Akademika M.A. Lavrent'yeva, 10. E-mail: [voronina\\_l@inbox.ru](mailto:voronina_l@inbox.ru).

**Sutulina Irina Mikhaylovna** — candidate of medical sciences. Dept. of Faculty Pediatrics. Kemerover State Medical Academy (KemSMA). 650056, Kemerovo, Voroshilova St., 22a. E-mail: [sutulinaim@rambler.ru](mailto:sutulinaim@rambler.ru).

**Filipenko Maksim Leonidovich** — candidate of biological sciences, Head of Laboratory pharmacogenomics. Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS. 630090, Novosibirsk, prospekt Akademika M.A. Lavrent'yeva, 10. E-mail: [max@niboch.nsc.ru](mailto:max@niboch.nsc.ru).