

## Анализ взаимосвязей генов *GSTP1*, *CYP1A1*, *CYP1A2* у детей с врожденными пороками сердца

А.В. Цепочкина, А.В. Понасенко, А.В. Шабалдин

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

## Analysis of the interconnection of the *GSTP1*, *CYP1A2*, *CYP1A1* genes in children with congenital heart diseases

A.V. Tsepokina, A.V. Ponasenko, A.V. Shabaldin

Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

В статье представлены данные об изучении связей между генами, отвечающими за детоксикацию ксенобиотиков в различные фазы. Материалы и методы. В исследование вошел 131 ребенок с диагнозом врожденного порока сердца и 103 условно здоровых ребенка. Генотипирование осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени (real-time-ПЦР) с использованием TaqMan зондов. Анализ межгенных связей проводили в программе MDR v.3.0.2.

Результаты и выводы. Анализ частоты генотипов у детей с врожденным пороком сердца и условно-здоровых доноров не выявил статистически значимых различий. Анализ межгенных взаимодействий позволил впервые разработать пяти-локусную модель, обладающую наибольшими воспроизводимостью, чувствительностью и специфичностью: *GSTP1* rs1793068 – *GSTP1* rs6591256 – *GSTP1* rs1871042 – *CYP1A1* rs1048943 – *CYP1A2* rs762551. Данная модель дала возможность определить ряд протективных и рискованных сочетаний генотипов, связанных с предрасположенностью к развитию врожденных пороков сердца у детей.

**Ключевые слова:** дети, врожденные пороки сердца, биотрансформация ксенобиотиков, *CYP1A1*, *CYP1A2*, *GSTP1*.

**Для цитирования:** Цепочкина А.В., Понасенко А.В., Шабалдин А.В. Анализ взаимосвязей генов *GSTP1*, *CYP1A1*, *CYP1A2* у детей с врожденными пороками сердца. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 39–43. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-39-43

The article presents data on the study of gene interconnections between the xenobiotics detoxification genes in various phases. Materials and methods. The study involves 131 children with congenital heart diseases (CHD) and 103 conditionally healthy children. The genotyping was performed by RT-PCR method using TaqMan probes. Intergenic bonds were analyzed via MDR v.3.0.2. Results and conclusion. We discovered no statistically significant differences in the genotype distribution in children with CHD and conditionally healthy donors. The analysis of intergenic interactions helped to develop a five-locus model characterized by the highest reproducibility, sensitivity and specificity: *GSTP1* rs1793068 – *GSTP1* rs6591256 – *GSTP1* rs1871042 – *CYP1A1* rs1048943 – *CYP1A2* rs762551. This model was used to determine a number of protective and risky combinations of congenital heart defects-associated genotypes in children.

**Key words:** children, congenital heart diseases, xenobiotics biotransformation, *CYP1A1*, *CYP1A2*, *GSTP1*.

**For citation:** Tsepokina A.V., Ponasenko A.V., Shabaldin A.V. Analysis of the interconnection of the *GSTP1*, *CYP1A2*, *CYP1A1* genes in children with congenital heart diseases. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(3): 39–43 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-39-43

**В**рожденные пороки сердца – одна из наиболее распространенных аномалий развития плода, которая встречается с частотой от 4 до 50 случаев на 1000 новорожденных [1]. В настоящее время ученые сошлись во мнении, что врожденный порок сердца – мультифакторное заболевание, обуслов-

ленное комплексом взаимовлияющих факторов как экзогенного, так и эндогенного происхождения. Экзогенные факторы включают действие тератогенов (галогенизированные водороды, ретиноевая кислота), образ жизни и состояние здоровья матери (инфекционные заболевания, курение, употребление алкоголя) [2]. В качестве эндогенного фактора может выступать генетическая составляющая. Известно, что токсины, обладающие тератогенными свойствами, могут оказывать большое влияние на процесс развития эмбриона, в том числе на кардиогенез [3].

Выведение из организма токсичных веществ в большей степени зависит от активности ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков. Биотрансформация – процесс, включающий три важные фазы: активация, детоксикация и выведение. Первая фаза обеспечивается ферментами семейства цитохромов P450, алкогольдегидрогеназы, пероксидазы, амидазы, эстеразы и другими, во второй фазе основными ферментами являются глутатион-S-трансфе-

© Коллектив авторов, 2020

**Адрес для корреспонденции:** Цепочкина Анна Викторовна – мл. науч. сотр. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-4467-8732  
e-mail: seroav1991@gmail.com

Понасенко Анастасия Валериевна – к.м.н., зав. лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-3002-2863

Шабалдин Андрей Владимирович – д.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-8785-7896

650002 Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

разы Т, М и Р [4]. Нарушение любой из фаз процесса биотрансформации ксенобиотиков необратимо ведет к развитию различных патологий, включая невынашивание беременности, рак, врожденные пороки развития и др. [5–9]. В частности, в ряде исследований доказана взаимосвязь генов, участвующих в различных фазах биотрансформации ксенобиотиков, с предрасположенностью к развитию врожденных пороков сердца [10–12].

**Цель исследования:** изучить взаимодействия генов *GSTP1*, *CYP1A2*, *CYP1A1* у детей с врожденными пороками сердца.

#### Характеристика детей и методы исследования

Исследование выполнено на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и ГБУЗ Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С. Барбараша». Набор группы исследования проводили в период с 2016 по 2018 г. включительно. Критерии включения в группу исследования: наличие установленного диагноза врожденного порока сердца, возраст детей от 1 месяца до 18 лет, отсутствие сопутствующих заболеваний, включая генетические. Критерии исключения: наличие врожденного порока сердца в сочетании с другими заболеваниями, включая генетические, а также отказ от подписания информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу: отсутствие установленного диагноза врожденного порока сердца, возраст не старше 18 лет.

Включение в группу исследования осуществляли после подтверждения диагноза врожденного порока сердца с использованием электро- и эхокардиографии на основании данных медицинской документации. В исследование включен 131 ребенок (70 девочек и 61 мальчик) в возрасте от 5 до 8 лет (медиана 6 лет). Фенотипы пороков в данной группе распределились следующим образом: дефект межпредсердной перегородки – у 22 (16,79%) детей, дефект межжелудочковой перегородки – у 34 (25,95%), тетрада Фалло – у 6 (4,58%), открытый артериальный проток – у 20 (15,25%), единый желудочек сердца – у 4 (3,05%), другие виды врожденного порока сердца (транспозиция магистральных сосудов, коарктация аорты, стеноз клапана легочной артерии и др.) – у 45 (34,38%). В группу сравнения были включены 103 условно здоровых ребенка в возрасте от 4 до 8 лет (медиана 5 лет).

У всех участников исследования брали образцы крови на дооперационном этапе из локтевой вены в пробирку, содержащую этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА, Veston Dickinson Vacutainer, США). Затем кровь алиquotировали по 700 мкл в пробирку 1,5 мл типа Эппендорф (Axugen, США)

с плотно закрывающимися крышками. Все образцы биологического материала маркировали соответствующим образом и хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  до начала проведения исследования.

Выделение геномной ДНК производили методом фенол-хлороформной экстракции. Выбор однонуклеотидных полиморфных сайтов был обусловлен следующими критериями: локализация в генах *GSTP1*, *CYP1A2*, *CYP1A1*, распространенность минорного аллеля полиморфного сайта в популяции по данным MapMap более 5%, предполагаемые или доказанные последствия на молекулярном уровне и полное или почти полное отсутствие исследований, оценивающих роль того или иного SNP в предрасположенности к развитию врожденного порока сердца. Всего отобрано 5 полиморфных вариантов генов, участвующих в биотрансформации ксенобиотиков. Генотипирование осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени («реал-тайм» ПЦР) с использованием TaqMan зондов (Thermo Fisher Scientific, США) по 5 выбранным локусам: *CYP1A1* rs1048943; *CYP1A2* rs762551; *GSTP1* rs6591256, rs1871042, rs1793068 на детектирующем амплификаторе ViiA™ 7 RealTime PCR System (Life-Technologies, США).

Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи следующих программ: для оценки количественных показателей использовали GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software, США), для проверки соответствия наблюдаемых частот генотипов равновесному распределению Харди–Вайнберга и поиска ассоциаций однонуклеотидных вариантов – SNPstats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>). Анализ межгенных взаимодействий осуществляли при помощи метода сокращения многофакторной размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR). Достоверность полученных данных определяли посредством повторного генотипирования 10% образцов из общей выборки. Воспроизводимость результатов составила 100%.

Проведенное исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (№ 16 от 29.09.2016 г). Все родители, чьи дети принимали участие в эксперименте, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Результаты и обсуждение

Распределение частот аллелей и генотипов как в исследуемой, так и в контрольной группах, соответствовало теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди–Вайнберга. Сравнительный анализ распределения частот генотипов полиморфных вариантов rs1048943 гена *CYP1A1*, rs762551 гена *CYP1A2* и rs6591256, rs1871042, rs1793068 гена *GSTP1* в исследуемой и контрольной группах не выявил статистически значимых различий.

Таблица. Модель межлокусного взаимодействия полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков  
Table. Model of interlocus interaction of polymorphic variants of xenobiotic biotransformation genes

Модель	Bal Acc Tr	Bal Acc Test	Se	Sp	Cons	Pre
<i>GSTP1</i> rs1793068 – <i>GSTP1</i> rs6591256 – – <i>GSTP1</i> rs1871042 – <i>CYP1A1</i> rs1048943 – – <i>CYP1A2</i> rs762551	0,61	0,54	0,52	0,70	10/10	0,69

Примечание. Bal Acc Tr – тренировочная сбалансированная точность; Bal Acc Test – тестируемая сбалансированная точность; Se – чувствительность; Sp – специфичность; Cons – повторяемость результата; Pre – точность модели.

В дальнейшем был проведен анализ межгенных взаимодействий при помощи программы MDR v.3.0.2. Данная программа обладает возможностью построения таблиц сопряженности, позволяющих оценивать генотипы высокого риска (темно-серые ячейки) и протективные генотипы (светло-серые ячейки) и их комбинации на основе оценки вклада каждого конкретного генотипа (или их комбинации). Кроме того, метод MDR позволяет оценивать такие параметры моделей, как точность классификации (Acc – отношение верно определенных групп «случай» и «контроль» к общему числу наблюдений), чувствительность модели (Se – доля истинно положительных случаев), специфичность модели (Sp – доля истинно отрицательных случаев), сбалансированная точность ( $Bal Acc = [Sp + Se]/2$ ) и точность модели (число верно классифицированных положительных и отрицательных случаев). В ходе анализа определена пятилокусная модель, обладающая наибольшими воспроизводимостью, чувствительностью и специфичностью: *GSTP1* rs1793068 – *GSTP1* rs6591256 – *GSTP1* rs1871042 – *CYP1A1* rs1048943 – *CYP1A2* rs762551, характеристики которой даны в таблице. Анализ межгенных взаимосвязей позволил выделить ряд протективных и рискованных сочетаний генотипов, представленных на рисунке.

Имеется достаточное количество работ, свидетельствующих о взаимосвязи генов, которые участвуют в процессе биотрансформации ксенобиотиков, с формированием врожденных пороков сердца у детей [10–12]. В нашем исследовании проведен анализ влияния генов различных фаз детоксикации на развитие данной патологии. Известно, что ген *CYP1A1*,

кодирующий фермент 1-й фазы детоксикации ксенобиотиков, играет важную роль в нейтрализации канцерогенов, которые содержатся в табачном дыме. Неоднократные исследования показывают статистически значимые результаты в отношении ассоциаций данного гена с развитием рака легкого, а также других органов [13–15]. Еще один немаловажный фермент 1-й фазы детоксикации – *CYP1A2*, участвующий в метаболизме лекарственных препаратов. Ген этого фермента также ассоциирован с развитием различных патологических состояний, таких как рак молочной железы, аутоиммунный тиреоидит, репродуктивные заболевания [16, 17].

Ряд работ посвящен изучению генов 1-й фазы детоксикации ксенобиотиков и их связи с предрасположенностью к формированию врожденных аномалий у детей. Так, в работе Я.Д. Швецова и соавт. [18] отмечена взаимосвязь гена *CYP1A1* с развитием дефектов межжелудочковой и межпредсердной перегородок у детей Краснодарского края. Показано также, что в группе детей с врожденными пороками развития аллель С гена *CYP1A2* встречался чаще, чем у условно-здоровых детей [19]. В работе N. Li и соавт. [20] отмечена взаимосвязь материнских гаплотипов генов *AHR* и *CYP1A2* с риском развития врожденных пороков сердца у детей.

К генам, кодирующим ферменты семейства цитохромов P450, активно принимающих участие во 2-й фазе детоксикации ксенобиотиков, относятся *GSTP1*, *GSTM1* и *GSTT1*. Получены статистически значимые ассоциации данных генов с предрасположенностью к развитию инфекционного эндокардита [21], заболеваний репродуктивной системы [22],

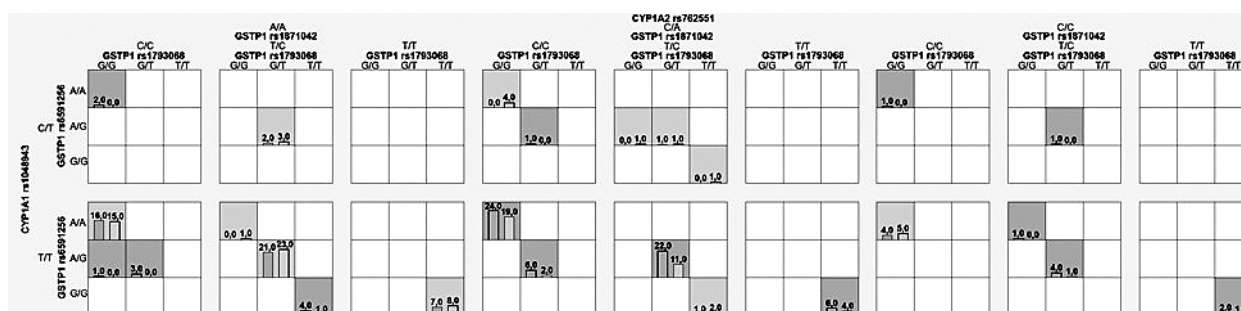


Рисунок. Межгенные взаимодействия исследуемых полиморфных ДНК-локусов.

Темно-серые ячейки – генотипы повышенного риска; светло-серые – генотипы пониженного риска; белые ячейки – сочетания отсутствуют.

Figur. Gene – gene interaction studied polymorphic DNA loci.



а также врожденных аномалий [23, 24]. Так, показано, что *GSTM1* связан с риском формирования врожденных аномалий у детей, чьи матери контактировали с органическими растворителями [25]. В исследовании М. Cresci и соавт. (2013) [10] не найдено статистически значимых различий при проведении сравнительного анализа частоты генетического варианта *GSTP1* Ile105Val между детьми с пороками сердца и здоровыми. При изучении ассоциаций *GSTP1* Ile105Val с врожденными пороками развития также не обнаружено статистически значимых различий между детьми с данной патологией и условно-здоровыми донорами [26]. Однако стоит отметить, что при сопоставлении частот генотипов *GSTP1* у детей с врожденными пороками развития в курящих семьях с генотипами здоровых детей в некурящих семьях статистически значимые различия установлены. Полученные нами результаты согласуются с данными приведенных исследований, однако необходимо подчеркнуть, что ни в одной

из представленных работ не был проведен анализ межгенных взаимодействий, что было выполнено в нашем исследовании.

### Заключение

Таким образом, несмотря на отсутствие взаимосвязей отдельных полиморфных вариантов генов *CYP1A1* rs1048943, *CYP1A2* rs762551, *GSTP1* rs6591256, rs1871042 и rs1793068 с риском формирования врожденных пороков сердца у детей, впервые получены статистически значимые различия при сравнении сочетаний генотипов всех исследуемых генов, ассоциированных с предрасположенностью к развитию пороков сердца. Полученные нами данные внесут вклад в понимание патофизиологических механизмов развития врожденных пороков сердца, а также могут быть использованы для дальнейшей разработки прегравидарной панели оценки риска формирования этих пороков в последующих поколениях.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Санерова Е.В., Вахлова И.В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность. Вопросы современной педиатрии 2017; 16(2): 126–133. [Saperova E.V., Vahlova I.V. Congenital Heart Diseases in Children: Incidence, Risk Factors, Mortality. *Voprosy sovremennoy pediatrii* 2017; 16(2): 126–133. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v16i2.1713
2. Bhat M. Genetic counseling after diagnosis of fetal congenital heart disease. *Fetal Echocardiography* 2017; 191.
3. Lynch T.A., Abel D.E. Teratogens and congenital heart disease. *J Diagn Med Sonography* 2015; 31(5): 301–305.
4. Фетисова И.Н., Межинский С.С., Чаша Т.В., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С. Полиморфизм генов системы детоксикации. Вестник Ивановской медицинской академии 2014; 19(4): 50–58. [Fetisova I.N., Mezhsinsky S.S., Chasha T.V., Ratnikova S.Yu., Fetisov N.S. Gene polymorphism of detoxication system. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii* 2014; 19(4): 50–58. (in Russ.)]
5. Chatterjee A., Gupta S. The multifaceted role of glutathione S-transferases in cancer. *Cancer letters* 2018; 433: 33–42. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.06.028.
6. Nasr A.S., Sami R.M., Ibrahim N.Y., Darwish D.O. Glutathione S transferase (GSTP 1, GSTM 1, and GSTT 1) gene polymorphisms in Egyptian patients with acute myeloid leukemia. *Indian J Cancer* 2015; 52(4): 490–495.
7. Dasari S., Gonuguntla S., Ganjayi M.S., Bukke S., Sreenivasulu B., Meriga B. Genetic polymorphism of glutathione S-transferases: Relevance to neurological disorders. *Pathophysiol* 2018; 25(4): 285–292. DOI: 10.1016/j.pathophys.2018.06.001
8. MacIntyre E.A., Brauer M., Melén E., Bauer C.P., Bauer M., Berdel D. et al. GSTP1 and TNF gene variants and associations between air pollution and incident childhood asthma: the traffic, asthma and genetics (TAG) study. *Environ Health Perspect* 2014; 122(4): 418–424. DOI: 10.1289/ehp.1307459
9. Mashkina E.V., Saraev K.N., Butenko E.V., Volosovtsova G.I., Shkurat T.P. The Association of Early Pregnancy Loss with Polymorphism in Xenobiotics Detoxification Genes. *Am J Appl Sci* 2015; 12(3): 185.
10. Cresci M., Foffa I., Ait-Ali L., Pulignani S., Gianicolo E.A., Botto N. et al. Maternal and paternal environmental risk factors, metabolizing GSTM1 and GSTT1 polymorphisms, and congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2011; 108(11): 1625–1631. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.07.022
11. Cresci M., Foffa I., Ait-Ali L., Pulignani S., Kemeny A., Gianicolo E.A. et al. Maternal environmental exposure, infant GSTP1 polymorphism, and risk of isolated congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2013; 34(2): 281–285. DOI: 10.1007/s00246-012-0436-z.
12. Li X., Liu Z., Deng Y., Li S., Mu D., Tian X. et al. Modification of the association between maternal smoke exposure and congenital heart defects by polymorphisms in glutathione S-transferase genes. *Sci Rep* 2015; 5: 14915. DOI: 10.1038/srep14915
13. Wohak L.E., Kraus A.M., Kucab J.E., Stertmann J., Øvrebo S., Seidel A. et al. Carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons induce CYP1A1 in human cells via a p53-dependent mechanism. *Arch Toxicol* 2016; 90(2): 291–304. DOI: 10.1007/s00204-014-1409-1
14. Janssen B.G., Gyselaers W., Byun H.M., Roels H.A., Cuypers A., Baccarelli A.A. et al. Placental mitochondrial DNA and CYP1A1 gene methylation as molecular signatures for tobacco smoke exposure in pregnant women and the relevance for birth weight. *J Transl Medicine* 2017; 15(1): 5. DOI: 10.1186/s12967-016-1113-4
15. Kalfa N., Gaspari L., Ollivier M., Philibert P., Bergougnoux A., Paris F. et al. Molecular genetics of hypospadias and cryptorchidism recent developments. *Clinical Genet* 2019; 95(1): 122–131. DOI: 10.1111/cge.13432
16. Koda M., Iwasaki M., Yamano Y., Lu X., Katoh T. Correction to: Association between NAT2, CYP1A1, and CYP1A2 genotypes, heterocyclic aromatic amines, and prostate cancer risk: a case control study in Japan. *Environ Health Prev Med* 2018; 23(1): 30. DOI: 10.1186/s12199-018-0718-z.
17. Nordmark A., Lundgren S., Ask B., Granath F., Rane A. The effect of the CYP1A2\*1F mutation on CYP1A2 inducibility in pregnant women. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54(5): 504–510.

18. Швецов Я.Д., Лазарев К.Ю., Бушуева О.Ю., Брайко О.П., Голубцов В.И., Полоников А.В. Исследование ассоциации полиморфизма 1462V гена CYP1A1 с развитием врожденного дефекта межжелудочковой перегородки сердца в Краснодарском крае. Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация 2015; 10(207): 108–112. [Shvecov Ya.D., Lazarev K.Yu., Bushueva O.Yu., Brayko O.P., Golubcov V.I., Polonikov A.V. A study of the association of 1462V polymorphism of the CYP1A1 gene with the development of a congenital defect in the interventricular septum of the heart in the Krasnodar Territory. Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya: Meditsina. Farmatsiya 2015; 10(207): 108–112 (in Russ.)]
19. Шабалдин А.В., Глушкова О.А., Макаренко О.С., Симонова Т.А., Крюков П.М., Глушков А.Н. и др. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков у женщин, родивших детей с врожденными пороками развития. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2007; 86(1): 15–19. [Shabaldin A.V., Glushkova O.A., Makarchenko O.S., Simonova T.A., Kryukov P.M., Glushkov A.N. et al. Polymorphism of xenobiotic biotransformation genes in women who gave birth to children with congenital malformations. Peditriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Peditriya. Journal named after G.N. Speransky) 2007; 86(1): 15–19. (in Russ.)]
20. Li N., Mu, Y., Liu, Z., Deng, Y., Guo, Y., Zhang, X. et al. Assessment of interaction between maternal polycyclic aromatic hydrocarbons exposure and genetic polymorphisms on the risk of congenital heart diseases. Sci Rep 2018; 8(1): 3075. DOI: 10.1038/s41598-018-21380-3
21. Мальцева Н.В., Лапутенко Т.А., Лыкова О.Ф., Горбатовский Я.А. Полиморфизмы генов ферментов системы детоксикации ксенобиотиков и риск развития инфекционного эндокардита. Клиническая медицина 2016; 94(8): 596–601. [Mal'tseva N.V., Laputenko T.A., Gorbatsky Ya.A., Lykova O.F. Polymorphisms of genes-encoding enzymes of the xenobiotic detoxification system and the risk of infectious endocarditis. Klinicheskaya meditsina (Clinical Medicine) 2016; 94(8): 596–601. (in Russ.)]
22. Кудрявцева Е.В. Роль генов детоксикации в формировании патологии репродуктивной системы. Вестник Уральской медицинской академической науки 2013; 2: 106–109. [Kudryavtseva E.V. The Role of Detoxication Genes in the Formation of the Pathology of Reproductive System. Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki 2013; 2: 106–109. (in Russ.)]
23. Gordeeva L.A., Voronina E.N., Sokolova E.A., Ermolenko N.A., Gareeva J.V., Sutulina I.M. et al. 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 2013; 33(11): 1095–1101.
24. Li X., Liu Z., Deng Y., Li S., Mu D., Tian X. et al. Modification of the association between maternal smoke exposure and congenital heart defects by polymorphisms in glutathione S-transferase genes. Sci Rep 2015; 5: 14915. DOI: 10.1038/srep14915
25. Garlantézec R., Chevrier C., Coiffec I., Celebi C., Cordier S. Combined effect of prenatal solvent exposure and GSTT1 or GSTM1 polymorphisms in the risk of birth defects. Birth Defects Research Part A: Clin Mol Teratol 2012; 94(6): 481–485. DOI: 10.1002/bdra.23018
26. Шаталина И.В., Гордеева Л.А., Воронина Е.Н., Попова О.С., Соколова Е.А., Ермоленко Н.А. и др. Ассоциации курения, материнских полиморфных вариантов генов GST локусов M1 и T1 с предрасположенностью к врожденным порокам развития у ребенка. Медицина в Кузбассе 2014; 3: 56–60. [Shatalina I.V., Gordeeva L.A., Voronina E.N., Popova O.S., Sokolova E.A., Ermolenko N.A. et al. Association of smoking, maternal polymorphic variants of genes GST loci M1 and T1 with a predisposition to congenital malformations in the child. Meditsina v Kuzbasse 2014; 3: 56–60. (in Russ.)]

Поступила: 08.07.19

Received on: 2019.07.08

*Источник финансирования:*

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0002 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

*Конфликт интересов:*

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

*Source of financing:*

This work was supported by the comprehensive program of basic scientific research of the SB RAS within the framework of the fundamental theme of the Research Institute of the Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 0546-2019-0002 «Pathogenetic substantiation of the development of implants for cardiovascular surgery based on biocompatible materials, with the implementation of a patient-oriented approach using mathematical modeling, tissue engineering and genomic predictors».

*Conflict of interest:*

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.