

Поліморфізм генів метилентетрагідрофолатредуктази, глутатіонтрансфераз P1, M1 і цитохрому P450 1A1 та глутатіонтрансферазна активність у плаценті людини

О. П. Марценюк^{1, 2}, Л. Я. Сазонова¹, Ч. Мишланова³, М. Ю. Оболенська¹

¹ Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
Вул. Академіка Заболотного, 150, Київ 03143, Україна

² Київський національний університет імені Тараса Шевченка
Вул. Володимирська, 64, Київ, 01033, Україна

³ Інститут превентивної та клінічної медицини
Вул. Лімбова, 12, Братислава, Словачія

e.p.martsenyuk@imbg.org.ua

Вперше досліджено частоту розповсюдження С677Т алельних варіантів гену метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФР) в обмеженій популяції України і проаналізовано глутатіонтрансферазну активність цитозолу в зразках плаценти з різними алельними варіантами гену МТГФР у комбінації з варіантами поліморфних генів глутатіонтрансфераз P1 і M1 та цитохрому P450 1A1. За частотою, з якою зустрічаються алельні варіанти гену МТГФР, досліджена популяція України не відрізняється від європейської. Виявлено тенденцію до підвищення глутатіонтрансферазної активності цитозолу при заміні С677 → Т677 хоча б в одному із алелів гену МТГФР, яка зберігається незалежно від того, в комбінації з якими алельними варіантами інших досліджуваних генів перебуває ген МТГФР. Обговорюється можливий зв'язок між алельними варіантами генів МТГФР та активністю глутатіонтрансферази.

Ключові слова: поліморфізм генів, метилентетрагідрофолатредуктаза, глутатіонтрансферази P1 та M1, плацента людини, глутатіонтрансферазна активність.

Вступ. Одними з найбільш важливих питань сьогодення в Україні є екологічний стан і демографічна ситуація, що особливо гостро постали після Чорнобильської катастрофи. Проблема полягає в тому, що, за даними акушерів-гінекологів, практично не спостерігається неускладненого перебігу вагітності і не народжуються цілком здорові діти. Часті випадки завмирання плоду, спонтанних абортів, народження недоношених малюків, передчасних пологів, плацентарних розривів та інших патологій вагітності дуже впливають на демографічну ситуацію

в Україні. Враховуючи це, вивчення причин ускладнень вагітностей в Україні є важливим завданням для нашої науки та медицини.

Серед генетичних причин ускладнень вагітностей і вроджених вад новонароджених привертає увагу поліморфізм ключового ферменту одноуглецевого циклу — метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФР) (КФ 1.7.99.5). МТГФР каталізує необоротну реакцію відновлення N⁵, N¹⁰-метилентетрагідрофолату до N⁵-метилтетрагідрофолату [1]. N⁵, N¹⁰-метилентетрагідрофолат як донор вуглецю відіграє важливу роль у тимідилатсинтезній реакції і через своє окиснення до N¹⁰-форміл- і N⁵,

N¹⁰-метенілтетрагідрофолату — у двох реакціях синтезу пуринів. N⁵-метилтетрагідрофолат є донором метильної групи при утворенні метіоніну. Відповідно він необхідний для численних реакцій метилювання за участі S-аденозилметіоніну і метилтрансфераз [2].

Найчастіше генетичний дефект гена *MTGFР* виявляється як точкова мутація внаслідок заміни цитозину на тимін у нуклеотиді 677 (677С → Т). Точкова мутація зумовлює заміну валіну на аланін у положенні 222 і появу термолабільної ізоформи ферменту зі зниженою активністю [3]. Це, в свою чергу, призводить до послаблення реакцій метилювання, зокрема, метилювання ДНК і в результаті до змін в експресії генів. Так, одним із основних наслідків зниженого метилювання промоторних ділянок генів, особливо з GC-багатими промоторними ділянками, є активація їхньої транскрипції. Метилювання ДНК відіграє суттєву роль у регуляції клітинної диференціації. Під час перших етапів ембріогенезу воно зазнає особливо швидких змін. Навіть незначні його порушення можуть мати негативні наслідки для плоду. Дефіцит фолієвої кислоти протягом вагітності разом із носійством С677Т або Т677Т алельних варіантів гена *MTGFР* як передумова порушеного метилювання є факторами ризику виникнення рецидивів спонтанних абортів, дефектів невральної трубки у ембріона тощо [4]. Для профілактики ускладнень вагітності жінкам призначають дворазову добову дозу фолієвої кислоти, але, на жаль, без попереднього з'ясування особливостей їхнього генотипу та генотипу плоду.

Мета цієї роботи полягала у з'ясуванні частоти появи алельних варіантів гена *MTGFР* у популяції України та їхнього впливу на фенотип плаценти. Як маркер обрано глутатіонтрансферазну (ГТ) активність цитозолу плаценти, оскільки відомо, що рівень експресії гена *GSTP1*, який кодує мажорний білок плаценти і на 85 % зумовлює ГТ-активність тканини, суттєво залежить від метилювання CpG-багаті промоторної ділянки гена. Аналіз ГТ-активності цитозолу та алельних варіантів гена *MTGFР* у комплексі з алельними варіантами генів, які кодують глутатіонтрансферази P1, M1 і цитохром P450 1A1, виявив, що на каталітичній активності ферменту серед означених генів найбільше позначається поліморфізм гена *MTGFР*.

Матеріали і методи. Зразки зрілої плаценти (38—42 тижні вагітності) отримано одразу після

пологів або кесаревого розтину в пологових відділеннях міст Києва, Запоріжжя (Україна), Гомеля (південна Білорусія) та у відділі акушерської патології НДІ педіатрії, акушерства та гінекології (Київ). Техніку забору зразків, їхньої обробки та зберігання наведено раніше [5, 6]. До дослідження залучено зразки плацент від осіб, які не курили, не вживали алкоголю, не були наркотично залежними та професійно не контактували з ксенобіотиками.

Відбір зразків здійснювали згідно зі встановленими етичними нормами щодо роботи з тканинами людини.

Високомолекулярну ДНК виділяли із зразків плаценти масою приблизно 50 мг за методом [7].

Генотипування метилентетрагідрофолатредуктази проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з наступним рестрикційним аналізом продукту ампліфікації. Для контролю за проходженням реакції рестрикції разом з фрагментом гена *MTGFР* ампліфікували фрагмент гена фібриногену *Aa*. Фрагменти гена фібриногену *Aa* та 677Т алелі гена *MTGFР* мають сайти рестрикції для рестриктази *HinfI*. Послідовність праймерів для ампліфікації фрагментів генів *MTGFР* і фібриногену *Aa* запозичено з роботи [8] та наведено нижче:

MTGFР

A: 5'-TGA AGG AGA AGG TGT CTG CGG GA-3';
B: 5'-AGG ACG GTG CGG TGA GAG TG-3';

Фібриноген *Aa*

C: 5'-CTC CCT TCA CTT TCA GAA CTA CA-3';
D: 5'-GAC CTC TCA GTT TTC ACC TTT A-3'.

Реакційна суміш для ПЛР об'ємом 50 мкл у буфері: 10 мМ трис-НСІ, рН 8,8, 50 мМ КСІ, 1,5 мМ MgCl₂ містила 1 мкг ДНК, чотири нуклеозидтрифосфати, 0,2 мМ кожний («МВІ Fermentas», Литва), 10 пмоль кожного з праймерів (ЗАО «Синтол», Росія) і 2,5 од. Таq полімерази. Щоб запобігти випаровуванню, суміш покривали краплиною стерильного мінерального масла. Реакція ампліфікації фрагментів генів *MTGFР* і фібриногену *Aa* складалася з попередньої денатурації (94 °С, 4 хв), 30 циклів ампліфікації (денатурація — 94 °С, 30 с, відпалювання праймерів — 58,5 °С, 30 с, полімеризація — 72 °С, 50 с) і завершувальної полімеризації (72 °С, 7 хв).

Електрофорез продуктів ПЛР здійснювали в

2 %-му агарозному гелі з 0,5 мкг/мл бромистим етидієм у буфері 1 × TBE.

Рестрикція тривала протягом 2—4 год за температури 37 °С у буфері: 10 мМ трис-НСІ, рН 8,5 10 мМ MgCl₂, 100 мМ KСІ в об'ємі 25 мкл, який містив 14 мкл реакційної суміші ПЛР-продукту, 10 од. рестриктази *HinfI* та 0,1 мг/мл БСА. Електрофорез продуктів рестрикції проводили в 3 %-й агарозі TopVision («MBI Fermentas») і 1 × TBE буфері. Всі результати електрофорезу візуалізували на приладі Ultrosan.

Дані щодо ГТ-активності цитозолю та генотипів CYP1A1, GSTP1 і GSTM1 у досліджуваних зразках плаценти опубліковано раніше [5]. ГТ-активність цитозолю було визначено в реакції з хлординітробензолом (ХДНБ) [9].

Значення ГТ-активності наведено у вигляді медіан з 95 %-м довірчим інтервалом (ДІ). Значущість різниці між ГТ-активністю в різних групах оцінювали за критерієм Манна-Уїтні.

Результати і обговорення. Для з'ясування алельного варіанта гена *MTGF* використовували ампліфікацію відповідного фрагмента гена разом із фрагментом гена фібриногену з наступним рестрикційним аналізом продуктів ампліфікації (рис. 1). Обраний фрагмент гена фібриногену має два сайти рестрикції для рестриктази *HinfI* і розрізається нею на три фрагменти довжиною 56, 136 і 360 п. н. Алельний варіант гена *MTGF* з Т у 677-му положенні має в ампліфікованому фрагменті один сайт рестрикції для рестриктази *HinfI* і розрізається нею на два фрагменти довжиною 175 і 23 п. н. В алельному варіанті гена *MTGF* з С в 677-му положенні такий сайт відсутній і тому на електрофореграмі виявляється як повнорозмірний ампліфікований фрагмент довжиною 198 п. н. Гомо- та гетерозиготне носійства виявляються за наявністю фрагментів відповідної довжини.

На підставі проведеного визначення поліморфізму гена *MTGF* у зразках зрілої плаценти нами встановлено, що за частотою С677Т алельних варіантів гена *MTGF* досліджена популяція України істотно не відрізняється від європейців [10]. Так, за нашими даними, частота С677С генотипу *MTGF* для жителів України складала 45,8 % (44/96), С677Т — 43,8 % (42/96) і Т677Т — 10,4 % (10/96) (рис. 2.) Характер розподілу частот алелей гена *MTGF* у зразках із різних регіонів України та південної Білорусії не відрізнявся від розподілу у загальній вибірці.

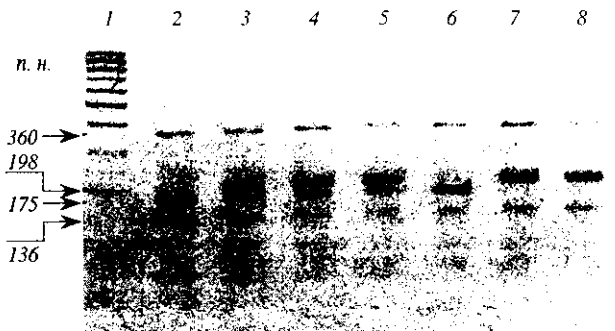


Рис. 1. Електрофореграма продуктів рестрикції ампліфікованих фрагментів генів *MTGF* та фібриногену Аа: 1 — маркер молекулярної маси; 2, 6 — носійство Т677Т алелів гена *MTGF*; 3—5 — носійство С677Т алелів гена *MTGF*; 7, 8 — носійство С677С алелів гена *MTGF*

У наших попередніх дослідженнях, проведених на тих самих зразках плаценти, було визначено ГТ-активність цитозолю, рівень мРНК, яка кодує ГТР1, та алельні варіанти генів ГТР1, ГТМ1 та CYP1A1. Показано, що ГТ-активність цитозолю плаценти залежить від генотипів згаданих ферментів та від зовнішніх факторів довкілля [5, 6, 12—14]. Радіаційно та хімічно забруднене довкілля індустриального міста є вірогідним чинником зниження ГТ-активності в плаценті людини. Зниження такої активності плаценти поєднується з ускладненнями під час вагітності та пологів, а також погіршенням стану новонароджених. Зроблено припущення, що виявлене зменшення ГТ-активності цитозолю пов'язане із зниженням експресії ГТ на транскрипційному рівні. Оскільки промотор гена ГТ є GC-багатим і відомо, що його метилювання відіграє суттєву роль у регуляції експресії гена, ми вирішили з'ясувати, чи не асоціюються алельні варіанти гена *MTGF*, який є важливим фактором у системі метилювання, з ГТ-активністю цитозолю як сурогатним маркером експресії гена ГТ.

Виявлено, що при заміні С → Т в обох алелях гена *MTGF*, тобто при Т677Т генотипі, ГТ-активність вища за таку при С677С генотипі:

290,8 нмоль · мг білка⁻¹ · хв⁻¹
 (95 % ДІ: 208,69—350,73 нмоль · мг білка⁻¹ · хв⁻¹)
 проти 220,1 нмоль · мг білка⁻¹ · хв⁻¹
 (95 % ДІ: 201,63—279,52 нмоль · мг білка⁻¹ · хв⁻¹),
 p = 0,17 за тестом Манна-Уїтні.

При заміні С → Т лише в одному алелі гена *MTGF* ГТ-активність займає проміжне значення — 265,5 нмоль · мг білка⁻¹ · хв⁻¹ (95 % ДІ: 227,75—318,88 нмоль · мг білка⁻¹ · хв⁻¹) — між активністю у зразках з домінантною (С677С) і реце-

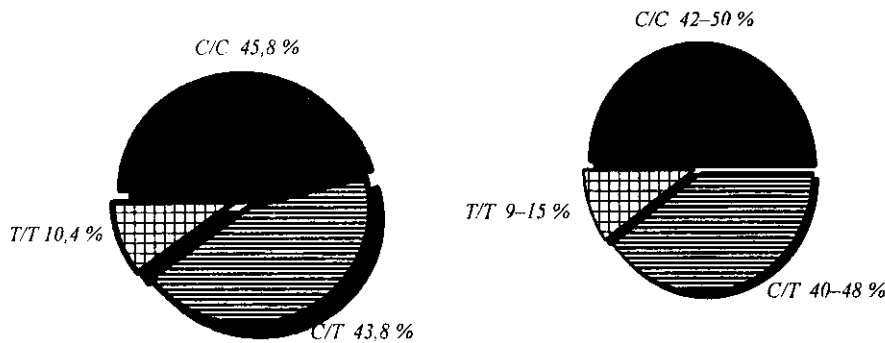


Рис. 2. Частота С677Т алельних варіантів гена МТГФР у дослідженій популяції України (а) та в країнах Європи (б) [1, 11]

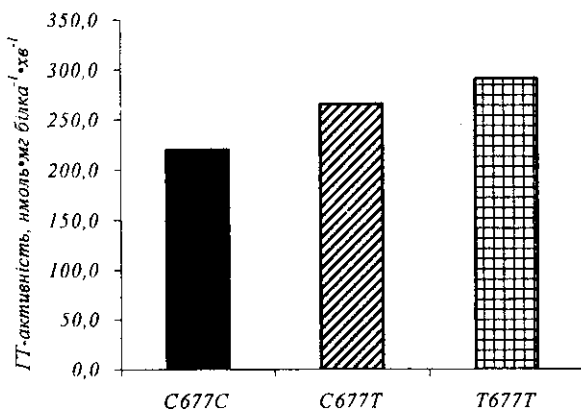


Рис. 3. Глутатіонтрансферазна активність цитозолу залежно від алельних варіантів гена МТГФР у плаценті людини: 1 — С677С; 2 — С677Т; 3 — Т677Т

сивною (Т677Т) гомозиготами МТГФР, тест Манна-Уїтні відповідно $p = 0,3$ і $p = 0,17$ (рис. 3). Таким чином, ферментативна активність ГТ виявляє тенденцію до зростання відповідно до того, в одному чи в обох алелях є мутація гена МТГФР. Відсутність статистично значущої різниці $p \leq 0,05$ між ГТ-активністю зразків з носійством різних алельних варіантів гена МТГФР може бути пов'язана з чисельно недостатньою вибіркою даних.

Аналізуючи отриманий результат, потрібно враховувати, що експресія ГТ та рівень її активності в плаценті людини залежать від численних факторів як генетично зумовлених, так і зовнішніх. Носійство того або іншого алельного варіанта генів, що кодують основні ферменти детоксикації в плаценті — глутатіонтрансфераз Р1 і М1, цитохром Р450 1А1 [15, 16], — та шкідливі чинники забрудненого довкілля, в якому перебувала вагітна жінка [5], впливають на ГТ-активність цитозолу. В нашому дослідженні завдання полягало в тому, щоб з'ясувати, які із зазначених факторів у їхній комбінації є більш або менш впливовими. Для вирі-

шення цього завдання зразки плацент було поділено на групи за комбінацією генотипів чотирьох ферментів: МТГФР, GSTP1, GSTM1, CYP1A1. Теоретично чотири поліморфних гени, кожен з яких може бути в трьох варіантах (двох гомозиготних і гетерозиготному), здатні утворити $3^4 = 81$ комбінацію. У досліджених зразках виявлено 17 комбінацій алельних варіантів згаданих генів. У кожну групу потрапили зразки плацент, зібраних з різних регіонів України, тому вплив навколишнього середовища не враховували. Дванадцять комбінацій, які зустрічалися з частотою більше 2 %, пронумеровано у порядку зростання значення медіани ГТ-активності цитозолу. Результати аналізу частоти зустрічальності комбінацій різних алельних варіантів ферментів та ГТ-активність цитозолу плаценти наведено в таблиці.

ГТ-активність проаналізовано у групах, які відрізнялися лише за алельними варіантами одного з чотирьох генів при інших трьох однакових. Для цього використано критерій Манна-Уїтні. При міжгрупових порівняннях зберігається вищеприписана асоціація між алельними варіантами гена МТГФР і ГТ-активністю для всієї вибірки, незважаючи на невелику кількість зразків у кожній групі.

Заміна одного з С677С алелей на алель С677Т (порівняймо групи №№ 5 і 2 та 8 і 3) і заміна обох С алелей на Т (групи №№ 9 і 1 та 10 і 3) асоціюються із зростанням медіанних значень ГТ-активності (таблиця, рис. 4). При цьому різниця між ГТ-активністю зразків, у яких ген МТГФР перебуває в різних гомозиготних станах (групи №№ 9 і 1 та 10 і 3), більша, ніж між ГТ-активністю в зразках із гетеро- та гомозиготним геном (групи №№ 5 і 2 та 8 і 3). Аналогічний аналіз, проведений для генів GSTP1 і GSTM1, підтвердив існуючі уявлення щодо взаємозв'язку між алельними варіантами цих генів та ГТ-ак-

Носійство алельних варіантів генів *MTГФР*, *ГТР1*, *ГТМ1* і *СУР1А1* та глутатіонтрансферазна активність цитозолу плаценти у досліджуваній вибірці

№ комбінації	Комбінації алельних варіантів генів				ГТ-активність цитозолу, нмоль·мг білка ⁻¹ ·хв ⁻¹ (95 % ДІ)	Частота носійства
	<i>MTГФР</i> С677Т	<i>ГТР1</i> А1403G	<i>ГТМ1</i> +/-	<i>СУР1А1</i> А2455G		
1	C/C	A/G	+	A/A	156,40 (24,66—322,59)	4/57
2	C/C	A/G	-	A/A	168,55 (132,91—228,28)	10/57
3	C/C	A/A	+	A/A	173,79 (65,89—324,35)	4/57
4	C/T	G/G	-	A/A	180,39 (120,32—288,08)	7/57
5	C/T	A/G	-	A/A	225,80 (149,13—283,17)	6/57
6	C/C	A/A	-	A/A	258,83 (126,09—323,71)	6/57
7	C/T	A/G	+	A/A	234,12 (112,54—339,78)	4/57
8	C/T	A/A	+	A/A	289,36 (190,77—332,32)	6/57
9	T/T	A/G	+	A/A	290,84 (247,74—318,94)	4/57
10	T/T	A/A	+	A/A	303,80	2/57
11	C/T	A/A	+	A/G	329,87	2/57
12	C/T	A/A	-	A/G	384,20	2/57

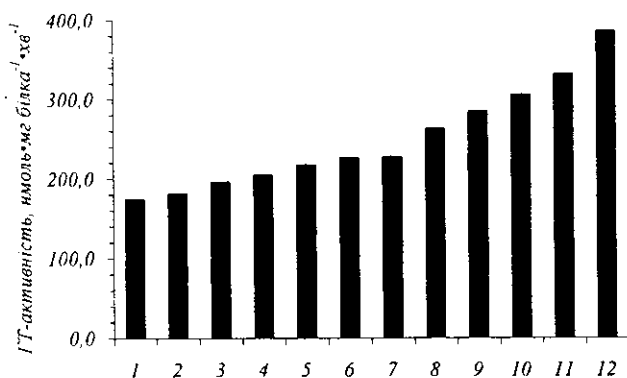


Рис. 4. Глутатіонтрансферазна активність цитозолу залежно від характеру генотипу ферментів детоксикації і *MTГФР* у їхній комбінації в плаценті людини. Нумерацію комбінацій алельних варіантів ферментів подано відповідно до таблиці

тивністю. А саме — заміна А → Г в 1403-му нуклеотиді гена *GSTP1* (групи №№ 2 і 6) та делеція в гені *GSTM1* (групи №№ 5 і 7) асоціюються із зниженням ГТ-активності [14, 15]. Як не дивно, але різниця між ГТ-активністю при різних генотипах *GST* генів менш виражена, ніж при різних генотипах гена *MTГФР*. Зростання ГТ-активності спостерігається і в зразках з комбінацією № 11 порівняно з № 8, які відрізняються алельними варіантами *СУР1А1*. У комбінації № 11 відбувається заміна Ile → Val 462 у молекулі ферменту.

Отже, при аналізі комбінацій алельних варіантів генів, які відрізняються лише мутаціями в гені *MTГФР*, і відповідної їм ГТ-активності цитозолу плаценти людини встановлено, що мутація хоча б в одному алелі супроводжується підвищенням ГТ-

активності. При цьому значення останньої при С677Т алельному варіанті гена *MTГФР* займає середнє положення між величинами, характерними для дикого С677С і мутантного Т677Т типів.

Висновки. Встановлено, що частота С677С генотипу *MTГФР* для дослідженої популяції жителів України складала 45,8 % (44/96), С677Т — 43,8 % (42/96) і Т677Т — 10,4 % (10/96) і не відрізнялася за цим показником від європейської популяції. Виявлено тенденцію до підвищення глутатіонтрансферазної активності цитозолу при заміні С677 → Т677 хоча б в одному алелі гена *MTГФР*. Тенденція зберігається незалежно від того, в комбінації з якими алельними варіантами інших досліджуваних генів перебуває ген *MTГФР*.

Роботу виконано за підтримки гранта Президента України для обдарованої молоді 2006—2007 року (О. М.) та спільного українсько-словацького гранта № М/152-2006 (О. М., Ч. М., М. О.).

Автори висловлюють щире подяку А. М. Слончаку за допомогу у розробці методу генотипування *MTГФР*.

O. P. Martsenyuk, N. M. Teplyuk, L. Y. Sazonova, C. Mislanova, M. Yu. Obolenskaya

Polymorphism of genes of methylenetetrahydrofolate reductase, glutathione S-transferase P1 and M1, cytochrome P450 1A1 and glutathione S-transferase activity in human placenta

Summary

For the first time the distribution frequency of 677 methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) genotypes was detected in a

limited part of Ukrainian population. Cytosolic activity in human placenta samples with different allelic gene variants of MTHFR in combinations with polymorphic genes of glutathione S-transferase P1, glutathione S-transferase M1, and cytochrome P450 1A1 was analyzed. The substitution of 677677 in at least one allele of MTHFR gene is accompanied by the tendency of GST activity to increase. The tendency remains irrespectively of other allelic gene variants combination. The possible relation between the MTHFR allelic variants and cytosolic glutathione S-transferase activity is discussed.

Keywords: polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase, glutathione S-transferase P1 and M1, human placenta, glutathione S-transferase activity.

О. П. Марценюк, Л. Я. Сазонова, Ч. Мишланова,
М. Ю. Оболенська

Полиморфізм генів метилентетрагідрофолатредуктази,
глутатионтрансфераз P1 і M1, цитохрома P450 1A1 і
глутатионтрансферазна активність в плаценті людини

Резюме

Вперше досліджена частота розповсюдження С677Т алельних варіантів гену метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФР) в обмеженій популяції жителів України і проаналізована глутатионтрансферазна активність цитозоля в образцях плаценти з різними алельними варіантами гену МТГФР в комбінації з поліморфними генами глутатионтрансфераз P1, M1 і цитохрома P4501A1. При заміні С677 → Т677 хоча б в одному з алелів гену МТГФР виявлена тенденція до підвищення глутатионтрансферазної активності, зберігаючись незалежно від того, в комбінації з якими алельними варіантами інших досліджуваних генів знаходиться ген МТГФР. Обсуджується можлива зв'язь між алельними варіантами гену МТГФР і глутатионтрансферазною активністю.

Ключові слова: поліморфізм генів, метилентетрагідрофолатредуктаза, глутатионтрансферази P1 і M1, плацента людини, глутатионтрансферазна активність.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Matthews R. G. Methylenetetrahydrofolate reductase: a common human polymorphism and its biochemical implications // *Chem. Rec.*—2002.—2.—P. 4—12.
2. Van der Put N. M., Gabreels F., Stevens E. M., Smeitink J. A., Trijbels F. J., Eskes T. K., van den Heuvel L. P., Blom H. J. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects // *Amer. J. Hum. Genet.*—1998.—62.—P. 1044—1051.
3. Heijmans B. T., Boer J. M., Suchiman H. E., Cornelisse C. I., Westendorp R. G., Kromhout D., Feskens E. I., Slagboom P. E. A common variant of the methylenetetrahydrofolate reductase gene (1p36) is associated with an increased risk of cancer // *Cancer Res.*—2003.—63.—P. 1249—1253.
4. Mills J. L., McPartlin J. M., Kirke P. N., Lee Y. J., Conley M. R., Weir D. G., Scott J. M. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects // *Lancet.*—1995.—345.—P. 149—151.
5. Теплюк Н. М., Лебедева Л. М., Коломієць Л. І., Буткевич Д. М., Хоронжи М. Р., Пуарье М. С., Оболенська М. Ю. Фено- і генотипування дезінтоксикаційної системи плаценти в екологічно неблагоприятних районах України // *Укр. біохім. журн.*—2001.—73, № 3.—С. 126—134.
6. Оболенська М. Ю., Чайковська Т. Л., Лебедева Л. М., Теплюк Н. М., Коломієць Л. І., Іванська Н. В., Віденко Л. В., Некрич В. В., Бурлак Г. Ф. Дезінтоксикаційна функція плаценти у породіль з екологічно несприятливих районів України // *Укр. біохім. журн.*—1997.—70, № 2.—С. 89—97.
7. Miller S. A., Dykes D. D., Polesky H. F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells // *Nucl. Acids Res.*—1988.—16.—P. 1.
8. Van Amerongen G., Mathonnet F., Boucly C., Mathieu B., Vinatier I., Peltier J. J., Catherine N., Collet C., de Mazancourt P. An improved method for the detection of the thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase // *Clin. Chem.*—1998.—44.—P. 1045—1047.
9. Habig W. H., Pabst M. J., Jakoby W. B. Glutathione-S-transferase // *J. Biol. Chem.*—1974.—249.—P. 7130—7139.
10. McAndrew P. E., Brandt J. T., Pearl D. K., Prior T. W. The incidence of the gene for thermolabile methylene tetrahydrofolate reductase in African Americans // *Thromb. Res.*—1996.—83.—P. 195—198.
11. Gasparovic J., Raslova K., Basistova Z., Zacharova M., Wsdova L., Avdicova M., Blazicek P., Lietava J., Sivakova D. Effect of C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism on plasma homocysteine levels in ethnic groups // *Physiol. Res.*—2004.—53.—P. 215—218.
12. Теплюк Н. М., Лебедева Л. М., Сазонова Л. Я., Самойленко А. А., Щербина М. С., Перепелюк М. М., Оболенська М. Ю. Детоксикаційна функція плаценти людини та її особливості залежно від генотипів цитохрому P450 1A1, глутатионтрансферази P1 та M1 // *Наук. записки Києво-Могилян. акад.*—2002.—20, № 2.—С. 445—447.
13. Теплюк Н. М., Мельник А. Ф., Діви Р. Л., Пуарье М. С., Оболенська М. Ю. Глутатионтрансферазна активність і ДНК-аддукти в плаценті людини в умовах несприятливого довкілля // *Наук. записки Києво-Могилян. акад.*—2003.—22, № 3.—С. 379—382.
14. Оболенська М., Теплюк Н., Прима В., Малко М., Бондаренко Е., Діденко Л., Віт В., Діви Р., Пуарье М., Пасанен М. Глутатионтрансферазна активність і ПАХ-ДНК аддукти в людській плаценті як фактор ризику для новонароджених в радіоактивно забруднених регіонах // *Int. J. Radiat. Med.*—2004.—6.—P. 154—166.
15. Crofts F., Cosma G. N., Currie D., Taioli E., Toniolo P., Garte S. J. A novel CYP1A gene polymorphism in African-Americans // *Carcinogenesis.*—1993.—14.—P. 1729—1731.
16. Zimniak P., Nanduri B., Pikula S., Bandorowicz-Pikula J., Singhal S. S., Srivastava S. K., Awasthi S., Awasthi Y. C. Naturally occurring human glutathione S-transferase GSTP1-1 isoforms with isoleucine and valine in position 104 differ in enzymic properties // *Eur. J. Biochem.*—1994.—224.—P. 893—899.

УДК 577.152.28, 577. 218
Надійшла до редакції 10.03.06