

VYTAUTO DIDŽIOJO UNIVERSITETAS
LIETUVOS AGRARINIŲ IR MIŠKŲ MOKSLO CENTRAS

Asta Danilevičiūtė

**TRIHALOMETANŲ GERIAMAJAME VANDENYJE IR
TABAKO DŪMŲ ĮTAKA NEPALANKIOMS NĖŠTUMO
BAIGTIMS, ESANT GLUTATIONO S-TRANSFERAZĖS
T1 ir M1 GENETINIAM POLIMORFIZMUI**

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, ekologija ir aplinkotyra (03 B)

Kaunas, 2011

UDK 618.1
Da-244

Disertacija rengta 2007–2011 metais Vytauto Didžiojo universitete.

Mokslinė vadovė

prof. habil. dr. Regina Gražulevičienė (Vytauto Didžiojo universitetas, biomedicinos mokslai,
ekologija ir aplinkotyra –03 B)

ISBN 978-9955-12-707-9

TURINYS

ĮVADAS.....	5
1. LITERATŪROS APŽVALGA.....	8
1.1. Vandens dezinfekcijos chloro junginiais pašaliniai produktai ir jų poveikis sveikatai	8
1.1.1. Trihalometanų poveikis nėštumo baigtims	9
1.1.2. Vandens dezinfekcijos pašalinių produktų poveikio mechanizmai	17
1.2. Tabako dūmų poveikis nepalankioms nėštumo baigtims.....	18
1.3. Glutationo <i>S</i> -transferazės vaidmuo detoksikuojant ksenobiotikus	20
1.3.1. Genetinis polimorfizmas ir nėštumo baigtys.....	24
1.3.2. Genas-kenksmingas aplinkos veiksnys (genas-aplinka) sąveika	27
2. TYRIMŲ MEDŽIAGA IR METODAI	28
2.1. Tiriamoji populiacija ir nėštumo baigtys	28
2.2. <i>GSTT1</i> ir <i>GSTM1</i> genų polimorfizmo nustatymas molekuliniiais metodais.....	29
2.4. Statistinė analizė.....	35
3. TYRIMŲ REZULTATAI	38
3.1. Moterų charakteristikos ir individualios ekspozicijos THM tyrimo rezultatai	38
3.1.1. Tirtų moterų ir jų naujagimių charakteristika	38
3.1.2. Individualios ekspozicijos THM tyrimo rezultatai	39
3.2. Lietuvos reprodukcinio amžiaus moterų GST polimorfizmas	43
3.3. Trihalometanų vidinės dozės įtaka nepalankioms nėštumo baigtims	45
3.4. Trihalometanų poveikis, esant genetiniam polimorfizmui.....	54
3.5. Tabako dūmų poveikis mažai naujagimio kūno masei.	59
3.6. Genas–kenksmingas aplinkos veiksnys sąveikos įtaka nepalankių nėštumo baigčių rizikai, esant THM ir tabako dūmų ekspozicijai.	65
4. REZULTATŲ APTARIMAS	66
4.1 Trihalometanų poveikis nėštumo baigtims.	66
4.2 Rūkymo poveikis mažai naujagimio kūno masei.....	69
IŠVADOS	74
LITERATŪROS SĄRAŠAS	76
MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS.....	91
PADĖKA.....	93

SANTRUMPŲ SĄRAŠAS

BCM – bromoformas
BDCM – bromodichlormetanas
CYP – citochromas
DBCM – dibromochlormetanas
DNR – deoksiribonukleorūgštis
DPP – dezinfekcijos pašaliniai produktai
ES – Europos Sąjunga
GS – galimybių santykis
GSH – glutationo rūgštis
GST – glutationo *S*-transferazė
GSTM1 – glutationo *S*-transferazė mu 1
GSTT1 – glutationo *S*-transferazė teta1
HAA – haloacetinė rūgštis
KMF – ksenobiotikus metabolizuojantys fermentai
MGA – maža naujagimio kūno masė
MKM – mažas gestacijos amžius
NATs – N- acetiltransferazė
NN – neišnešiotas naujagimis
PAA – policikliniai aromatiniai angliavandeniliai
PI – pasikliautinis intervalas
THM – trihalometanai
TCM – chloroformas
ŪLL – ūminė limfoblastinė leukemija

IVADAS

Nepalankios nėštumo baigtys kelia didelį visuomenės sveikatos specialistų rūpestį dėl didelio jų paplitimo, didelio neišnešiotų naujagimių ir mažos kūno masės naujagimių sergamumo ir mirtingumo, o kenksmingi aplinkos veiksniai yra laikomi potencialiais nepalankių nėštumo baigčių rizikos veiksniais. Pagrindinės nepalankių nėštumo baigčių priežastys nėra gerai žinomos, tačiau daugėja įrodymų, kad didelės įtakos gali turėti aplinka (Bove et al., 2002; Aggazzotti et al., 2004; Gehring et al., 2011).

Vaisiaus raida priklauso nuo daugelio tarpusavyje susijusių veiksnių, įskaitant genetinius, epigenetinius ir aplinkos rizikos veiksnius (Windham et al., 2000; Plunkett & Muglia, 2008). Tyrimai, kurie nagrinėja įvairių aplinkos veiksnių poveikį ir nėščių moterų individualius genetinius ypatumus, gali išaiškinti padidinto jautrumo kenksmingiems aplinkos veiksniams asmenis ir paaiškinti, kodėl skiriasi nepalankių nėštumo baigčių rizika, esant vienodo dydžio ekspozicijai (kenksmingo aplinkos veiksnio poveikiui) (Rothman et al., 2001). Be to, geresnis patologinių mechanizmų suvokimas sudaro tikslinių intervencijų, skirtų nepalankių nėštumo baigčių profilaktikai, pagrindą.

Eksperimentiniai ir epidemiologiniai tyrimai pateikė duomenų, kad daugelis geriamojo vandens dezinfekcijos pašalinių produktų (DPP), įskaitant trihalometanus (THM), gali būti susiję su nepalankia vaisiaus raida. Epidemiologinių tyrimų duomenimis, nėščioms moterims, vartojusioms geriamąjį vandenį, kuriame yra padidėjusi THM koncentracija, gali sutrikti vaisiaus augimas, tačiau tyrimų rezultatai yra nevienareikšmiai (Nieuwenhuijsen et al., 2000; Graves et al., 2001; Bove et al., 2002; Grazuleviciene et al., 2011).

Daugelis tyrėjų nustatė, kad tabako rūkymas nėštumo metu yra susijęs su naujagimių svorio sumažėjimu ar kitomis nepalankiomis nėštumo baigtimis (Windham et al., 2000; Savitz et al., 2001; Sasaki et al., 2008). Tačiau ne visos moterys, kurios rūkė nėštumo metu, susilaukė mažos kūno masės naujagimio. Skirtingos rūkymo pasekmės priežastys nėra gerai žinomos, tačiau tai gali būti susiję su motinos genetiniu jautrumu, kadangi genai, dalyvaujantys cheminių medžiagų detoksikacijos procese, gali turėti įtakos nepalankioms nėštumo baigtimis (Wang et al., 2000, 2002; Nukui et al., 2000; Infante-Rivard, 2004).

Žmogaus organizmo detoksikacijos procese glutationo S-transferazė (GST) katalizuoja glutationo junginius su toksinėmis medžiagomis, kurie gali būti pašalinti iš organizmo (Raijmakers et al., 2001; Infante–Rivard, 2004). Molekulinėje biologijoje polimorfinė GST apibūdinama kaip *teta* klasės fermentas (GSTT1), o “sujungiantis” ir “nesujungiantis” fenotipai atitinka esančio (*GSTT1-1*) ir nesančio (*GSTT1-0*) genų aktyvumą, kurie gali padidinti

individualų jautrumą toksiškų medžiagų poveikiui (Infante–Rivard et al., 2002; Thier et al., 2003).

Tyrimai, susiję su individualaus jautrumo aplinkos toksinams nustatymu ir genas–kenksmingas aplinkos veiksnys (aplinka) sąveikos tyrimai yra šiuolaikės molekulinės epidemiologijos dalis (Thier et al., 2003). Aplinkos epidemiologiniuose tyrimuose pasitelkus molekulinės epidemiologijos metodus galima nustatyti padidinto jautrumo žmonių grupes ir paaiškinti individualaus atsako skirtumus į tą patį aplinkos veiksnį.

Tyrimo tikslas ir uždaviniai

Šio darbo tikslas - nustatyti geriamojo vandens dezinfekcijos pašalinių produktų trihalometanų (THM) ir tabako dūmų poveikį nepalankioms nėštumo baigtims, esant glutatioono *S*-transferazės (GST) genetiniam polimorfizmui.

Uždaviniai:

- Nustatyti individualios ekspozicijos THM viso nėštumo periodu ir atskirais nėštumo trimestrais dydį ir vidinę dozę (mg/d).
- Nustatyti *GSTT1–0* ir *GSTMI–0* genotipų paplitimą tarp Lietuvos reprodukcinio amžiaus moterų.
- Nustatyti THM vidinės dozės įtaką nepalankioms nėštumo baigtims.
- Įvertinti suminę THM (chloroformo, dibromochlormetano, bromodichlormetanas) ir individualių trihalometanų įtaką naujagimio mažos kūno masės (MKM), per anksti gimusiųjų (neišnešiotų) (NN) ir mažų pagal gestacijos amžių naujagimių (MGA) rizikai, esant genas–kenksmingas aplinkos veiksnys sąveikai.
- Nustatyti motinos *GSTT1–0* ir *GSTMI–0* genotipų įtaką naujagimio mažai kūno masei, esant tabako dūmų ekspozicijai.
- Įvertinti genas–kenksmingas aplinkos veiksnys sąveikos įtaka nepalankioms nėštumo baigtims.

Hipotezės:

- Metabolinių genų *GSTT1* ir *GSTMI* polimorfizmo ir trihalometanų ekspozicijos sąveika turi įtakos nepalankioms nėštumo baigtims.
- Tabako rūkymas, esant genetiniam jautrumui, turi įtakos vaisiaus raidai.

Mokslinis naujumas ir praktinė svarba. Iki šiol nėra aišku, kokios THM sudarančios medžiagos ir kokios jų dozės įtakoja žmogaus vaisiaus vystymąsi. Šis tyrimas teikia naujų duomenų apie organizmo atsaką į aplinkos teršalų ekspoziciją esant genetiniam polimorfizmui iki šiol netyrinėtoje Lietuvos moterų populiacijoje. Tyrimo metu buvo nustatytas *GSTT1–0* ir

GSTM1-0 genotipų, turinčių įtakos individualaus atsako į aplinkos teršalus, paplitimas Lietuvos moterų populiacijoje. Pirmą kartą Lietuvoje nustatyta THM ir tabako dūmų individualios ekspozicijos ir glutationo S-transferazės T1 ir M1 genų polimorfizmo įtaka nepalankioms nėštumo baigtims. Be to, nustatėme, kad egzistuoja ryšys tarp nėštumo metu gautos THM vidinės dozės, *GSTT1-0* ir *GSTM1-0* genotipų ir mažos naujagimių kūno masės rizikos, kuris pagrindžia, kad genetiniai ir aplinkos veiksniai turi įtakos nepalankioms nėštumo baigtims. Todėl *GSTM1* ir *GSTT1* genus, dalyvaujantčius metabolitų detoksikacijos procese, reikia vertinti kaip potencialius mažos naujagimių kūno masės rizikos veiksnius.

Šio tyrimo rezultatai byloja apie kryptingos politikos ir prevencinių programų, skirtų nutraukti rūkymą ir chloruoto vandens vartojimą nėštumo metu, reikalingumą. Nepalankių nėštumo baigčių etiologinių mechanizmų supratimo gerinimas skatins taikyti tinkamas priemones, skirtas mažos naujagimių kūno masės rizikos prevencijai ir naujagimių sergamumui ir mirtingumui mažinti.

Ginamieji teiginiai:

1. Trihalometanai geriamajame vandenyje didina nepalankių nėštumo baigčių riziką.
2. *GSTT1* ir *GSTM1* polimorfizmas modifikuoja ryšį tarp THM ekspozicijos ir nepalankių nėštumo baigčių.
3. Tabako rūkymas nėštumo metu didina nepalankių nėštumo baigčių tikimybę.
4. Tabako rūkymo poveikis nepalankioms nėštumo baigtims būna didesnis esant *GSTT1-0* ir *GSTM1-0* genotipams.
5. Moterys turinčios *GSTT1-0* ir/ar *GSTM1-0* genotipus turi būti priskirtos į padidinto jautrumo cheminių medžiagų poveikiui grupę.

Darbo aprobacija. Disertacijos tema paskelbti 3 moksliniai straipsniai leidiniuose, referuojamuose Mokslinės informacijos instituto duomenų bazėje „ISI Web of Science, du iš jų turi citavimo indeksą, ir 7 tarptautinėse mokslinėse konferencijose.

Disertacijos apimtis. Disertaciją sudaro įvadas, 3 (literatūros analizė, darbo metodikos, tyrimų rezultatų) skyriai, išvados, literatūros sąrašas ir disertacijos tema skelbtų publikacijų sąrašas. Literatūros sąrašas 173 šaltiniai. Disertacijos apimtis 94 puslapiai, tekstą iliustruoja 26 lentelės ir 7 paveikslai.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. Vandens dezinfekcijos chloro junginiais pašaliniai produktai ir jų poveikis sveikatai

Geriamasis vanduo sveikas vartoti ir švarus yra tuomet, kai jame nėra mikroorganizmų, parazitų ir medžiagų, galinčių kelti potencialų pavojų žmonių sveikatai, kai užtikrinama apsauga nuo taršos ir vykdoma programinė priežiūra (monitoringas). Visuomenės sveikatai yra labai svarbu, jog būtų tiekiamas mikrobiologiškai saugus geriamas vanduo, todėl šiuo atžvilgiu cheminių dezinfekcijos priemonių naudojimas 20-ame amžiuje yra laikomas dideliu pasiekimu. Lietuvoje ir pasaulyje dažniausiai taikomas dezinfekcijos metodas yra dezinfekcija chloru, natrio hipochloritu arba kitaip vadinama chloravimu. Į geriamojo vandens sistemas pilamas dezinfektantas sunaikina mikroorganizmus, galinčius sukelti įvairias ligas. Dezinfekuojančios medžiagos yra laisvas chloras, hipochloritinė rūgštis HOCl, hipochlorito jonas OCl. Dezinfekuojančių medžiagų poveikis yra bakteriocidiškas. Šios medžiagos veikia bakterijas, oksiduodamos jų protoplazmą, fermentines sistemas, dėl šio poveikio bakterijos žūva. Dezinfekuojant geriamąjį vandenį, jis apsaugomas nuo sveikatai žalingų mikroorganizmų, tačiau tuo pat metu susidaro pašaliniai dezinfekcijos produktai (Richardson, 2007).

Ankstyvaisiais 1970 m. mokslininkai nustatė, kad chloras reaguoja su organinėmis medžiagomis ir susidaro chloroformas, kurį pavadino dezinfekcijos pašaliniu produktu (Murphy and Craun, 1999; Lewis et al., 2005). Geriamojo vandens dezinfekavimo pašaliniai produktai susiformuoja chloruojant vandenį, kai chloras reaguoja su vandenyje natūraliai pasitaikančiomis organinėmis medžiagomis (Nieuwenhuijsen et al., 2000a; Andrews et al., 2004; Golfinopoulos and Nikolaou, 2005; Richardson et al., 2007). Geriamajame vandenyje yra nustatyta daugiau nei 600 cheminių medžiagų, iš kurių trihalometanai (THM) yra labiausiai paplitę ir dažniausiai aptinkami. Trihalometanai yra reguliariai matuojami vandens dezinfekcijos chloru pašaliniai produktai, įskaitant chloroformą (TCM), bromodichlormetaną (BDCM), dibromochlormetaną (DBCM) ir bromoformą (BCM) (Nieuwenhuijsen et al., 2000a). Yra paskelbta duomenų, kad THM ir kitų pašalinių vandens dezinfekcijos produktų koncentracijos vandentiekio sistemos skirtingose vietose nėra vienodos. Dėl geriamojo vandens chloravimo individualių dezinfekcijos pašalinių produktų koncentracijos įvairiuose regionuose gali būti skirtingos, priklausomai nuo vandenyje esančių organinių medžiagų koncentracijos tiekiamame žaliame vandenyje, vamzdyno ilgis, vandens srovės stiprumas, nuosėdos ir kiti veiksniai (Jaakkola et al., 2001; Hwang et al., 2002). Vandenyje esantys natūralūs organiniai junginiai gali būti susiję su kitomis cheminėmis medžiagomis, tokios kaip metilo gyvsidabris ir polichlorinuoti bifėnilai,

kurie gali sukelti vaisiaus vystymosi sutrikimus (Jaakkola et al., 2001). Trihalometanų ir kitų junginių koncentracija didėja, didėjant chloro ir organinių medžiagų, esančių vandenyje, reakcijos laikui. Dėl tos priežasties THM koncentracija vandentiekio taškuose, nutolusiuose nuo vandens dezinfekcijos vietos ir mažesnio diametro vamzdžiuose, būna didesnė. Be to, mažėjant vandens vartojimui ir lėtėjant vandens srovei, THM koncentracija didėja (Bove et al., 2002). THM koncentracijos kitimams taip pat turi įtakos metų laikai, nes vasarą ir rudenį daugėja organinių medžiagų vandenyje dėl dumblių, planktono, aukštesnės temperatūros, pH kitimų. Kai geriamojo vandens gamybai vartojamas gruntinis vanduo, organinių medžiagų koncentracijos geriamajame vandenyje esti apie 10 kartų mažesnės lyginant su paviršinių vandenų. Miesto mastu THM koncentracijos geriamajame vandenyje geografiniai-erdviniai kitimai yra nedideli, palyginus su apie 3 kartus didesniais ekspozicijos kitimais dėl skirtingų individualių vandens vartojimo įpročių (Villanueva et al., 2007).

Europos Sąjungos direktyvoje 98/83/EB "Dėl žmonėms vartoti skirto vandens kokybės" TCM, BCM, DBCM, BDCM bendra koncentracija po dezinfekavimo neturi viršyti 100 µg/l, tačiau kai kuriose ES šalyse THM reguliavimas yra daug griežtesnis. Vokietijoje ir Liuksemburge nustatyta riba neturi viršyti 50 µg/l, Italijoje, Austrijoje ir Belgijoje - 30 µg/l, tuo tarpu Šveicarijoje – 25 µg/l. Pagal minėtą direktyvą bromatams nustatyta riba yra 10 µg/l.

1.1.1. Trihalometanų poveikis nėštumo baigtims

Trihalometanų toksiškumas yra tiriamas jau daugiau nei 30 metų. Pradžioje *in vitro* metodai buvo naudoti siekiant nustatyti THM mutagenišką ar genotoksišką savybę (Richardson, 2007). Gauti duomenys dėl galimo jų žalingo poveikio reprodukcijai paskatino eksperimentinius ir epidemiologinius tyrimus (Källén and Robert, 2000). Yra sunku nustatyti, kurie THM ir kokius neigiamus padarinius sukelia geriamajame vandenyje esantys dezinfekcijos pašaliniai produktai, kadangi THM aptinkami mažomis koncentracijomis. Be to, padariniai gali būti susiję su kitomis cheminėmis medžiagomis, esančiomis vandenyje ir gyvenamojoje aplinkoje (Nieuwenhuijsen et al., 2000a). Dezinfekuojuojant vandenį susidaro ne tik THM, bet ir haloacetatinės rūgštys (HAA) ir kitos medžiagos (Richardson et al., 2007), todėl yra sunku išskirti svarbiausią poveikio medžiagą bei nustatyti tiesioginį THM ryšį nėštumo baigtims (Porter et al., 2005).

Pirmasis straipsnis nagrinėjęs THM ekspozicijos poveikį reprodukcijai ir vystymuisi buvo paskelbtas 1974 m., o pirmasis nagrinėjęs šį poveikį žmonėms paskelbtas 1989 m. (Tardiff et al., 2006). Laboratorinių bandymų metu tiriant THM ekspozicijos poveikį gyvūnų reprodukcijai, nustatyta, jog gaunant THM didelėmis dozėmis sutrinka vaisiaus vystymasis (EPA, 1993;

Bielmeier et al., 2001). Graves su kolegomis (2001) savo apžvalginiame straipsnyje, yra išanalizavęs publikuotus darbus, skirtus toksikologiniam individualių THM ir suminiam trihalometanų poveikiui gyvūnų reprodukcijai bei vystymuisi.

Susirūpinimą dėl galimo geriamojo vandens dezinfekcijos pašalinių produktų poveikio sveikatai paskatino paskelbti tyrimai apie galimą dezinfekcijos pašalinių produktų (DPP) ekspozicijos poveikį žmogaus vėžiniams susirgimams (Morris et al., 1992; Cantor, 1994). Kai kurie autoriai mano, kad organiniai teršalai, aptinkami geriamajame vandenyje gali sukelti teratogeninį poveikį žmogui (Bove et al., 1995; Dodds et al., 1999). Tačiau tiesioginių įrodymų, kad THM sukelia teratogeninį efektą, nebuvo nustatyta. Todėl yra galimas THM ekspozicijos poveikis ir nepalankioms nėštumo baigtims (Nieuwenhuijsen et al., 2000a). Reprodukcinės sveikatos pasekmės yra lengviau tirti nei vėžį, dėl jų trumpesnio ekspozicijos veikimo periodo, ir dėl to, kad vaisius yra labiau pažeidžiamas aplinkos poveikio negu suaugęs. Kai kurie eksperimentiniai tyrimai pademonstravo, kad DPP ekspozicija gali sukelti vaisiaus apsinuodijimą (Ruddick et al., 1983; Sawitz et al., 2006) ir vaisiaus rezorbciją (Narotsky et al., 1997). Dažniausiai nepalankios nėštumo baigtys yra maža naujagimio kūno masė, neišnešioti naujagimiai (NN), sulėtėjęs augimas gimdoje, trumpas gestacijos amžius ir gimimo defektai (centrinės nervų sistemos pažeidimai, širdies ydos, nervinio vamzdelio defektai) (Bove et al., 1995; Gallagher et al., 1998; Dodds et al., 1999; Nieuwenhuijsen et al., 2000a; Toledado et al., 2005; Lewis et al., 2006; Savitz et al., 2006; Hoffman et al., 2008).

Kai kurie pastarojo dešimtmečio apžvalginių straipsnių autoriai (Nieuwenhuijsen et al., 2000a; Tardiff et al., 2006; Grellier et al., 2010) teigia, kad yra teigiamas ryšys tarp THM koncentracijos geriamajame vandenyje ir laiku gimusių naujagimių mažos kūno masės, trumpo gestacijos amžiaus ir vaisiaus augimo sulėtėjimo gimdoje (Paterlaou et al., 2010). Levis su kolegomis (2006), apžvelgęs anksčiau atliktus tyrimus, teigia, jog gimti mažo svorio arba trumpo gestacijos amžiaus naujagimiui, rizika nedaug padidėja, kai suminių trihalometanų koncentracija geriamajame vandenyje viso nėštumo metu yra 60 µg/l ar didesnė.

Trihalometanų ekspozicija priklauso ne tik nuo tiekiamajame vandenyje esančios cheminės medžiagos koncentracijos, bet nuo medžiagos patekimo kelio į organizmą. Suminis ekspozicijos poveikis pasireiškia geriant vandenį (žalią ar virintą), įkvėpus vandens garų ir absorbuojantis per odą maudymosi metu vonioje/duše/baseine, plaunant indus ar skalbiant rankomis (Weisel and Jo, 1996; Backer et al., 2000; Nieuwenhuijsen et al., 2000b; Lynberg et al., 2001; Egorof et al., 2003; Gordon et al., 2006).

Patekimo į organizmą būdas yra svarbus veiksnys, apsprendžiantis cheminės medžiagos toksiškumą. Dažnai nuo patekimo būdo priklauso kuris organas pažeidžiamas. Toksinis THM poveikis vidaus organams, priklausomai nuo gautos dozės ir ekspozicijos pobūdžio, yra

nevienodas. Kai kurios cheminės medžiagos, patekusios vienu keliu, yra labai toksiškos, o patekę kitu keliu – netoksiškos. Pagrindinės priežastys yra: skirtinga absorbcija ir išnešiojimas po organizmą. Per virškinamąjį traktą patekę cheminės medžiagos absorbuojamos žarnyne ir pirmiausia patenka į kepenis, kur gali būti tuojau pat detoksikuojamos. Per kvėpavimo takus ar odą patekusios cheminės medžiagos iš karto patenka į kraują ir išnešiojamos po visą organizmą ir tik vėliau patenka į kepenis, kur gali būti detoksikuojamos. Pavyzdžiui, ekspozicija chloroformu geriant vandenį iš čiaupo, labiau paveiks kepenis, o absorbavus teršalą per odą yra tikėtinas didesnis toksikologinis poveikis vaisiui (Weisel and Jo, 1996). Chloroformo aerozolinė forma laikoma svarbiausiu THM, turinčiu įtakos piktybiniams susirgimams, tačiau bromochlormetanas didina vėžinių susirgimų riziką ir geriant vandenį (Basu et al., 2010). Ekspozicija vienu iš THM junginių gali didinti nepalankių nėštumo baigčių riziką ir tarnauti kaip indikatorius, bylojantis apie patiriamą kompleksinę ekspoziciją kitais vandens dezinfekcijos produktais (Basu et al., 2010).

Įvairūs vandens vartojimo įpročiai sukelia sunkumų nustatant bendrą motinos gautą THM ekspoziciją. Be to, biologinis mechanizmas, kaip specifiniai dezinfekcijos produktai gali pakenkti reprodukcijai nėra nustatytas, nors žinoma, kad šie teršalai ir jų metabolitai pereina per placentą (Bove et al., 1995). Yra paskelbta duomenų apie įgimtų širdies ydų rizikos padidėjimą, nustatytą kaip THM ekspozicijos pasekmę Norvegijoje, Taivanyje, Anglijoje (Hwang et al., 2008). Eksperimentinės reprodukcijos duomenimis, kai kurių THM, tarp jų chloroformo, bromodichlormetano didelės dozės sukelia toksinį poveikį, jų skilimo produktai kaupiasi vaisių supančiame skystyje, slopina hormono gonodotropino produkciją, pažeidžia placentos funkciją (Nieuwenhuijsen et al., 2000a). Tačiau iki šiol nėra aišku, kuris geriamojo vandens dezinfekcijos pašalinis produktas turėtų būti svarbiausiu epidemiologinių tyrimų objektu (King et al., 2004).

Mokslininkai nustatė, kad pavyzdžiui, BDCM gali veikti chorioninio gonadatropino sekreciją žmogaus placentos trofoblastų ląstelių kultūroje (Chen et al., 2003). Ląstelių kultūrose paveiktose BDCM, priklausomai nuo dozės sumažėjo imunoreaktyvaus chorioninio gonadatropino sekrecija (Chen et al., 2003). Tai reiškia, kad BDCM toksiškai veikia per placentą, ko pasekoje dėl BDCM poveikio gali būti įtakojama nepalanki nėštumo baigtis, tarp jų ir vaisiaus augimo sulėtėjimas (Chen et al., 2003).

Epidemiologinių tyrimų rezultatų duomenimis, egzistuoja įvairaus stiprumo ryšys tarp padidėjusios THM ekspozicijos ir nepalankių nėštumo baigčių, įskaitant mažą naujagimio kūno masę ar mažus pagal gestacijos amžių naujagimius (Gallagher et al., 1998; Wright et al., 2003, 2004; Infante-Rivard, 2004; Lewis et al., 2006, 2007; Hoffman et al., 2008;), gimimo defektus, tokius kaip širdies ir kraujagyslių, taip pat nervinio vamzdelio defektus (Klotz and Pyrch,

1998,1999; Dodds and King, 2001; Cedergren et al., 2002; Chisholm et al., 2008; Hwang et al., 2008; Nieuwenhuijsen et al., 2008), savaiminius persileidimus (Savitz, 1995; Waller et al., 1998, 2001; Savitz, 2005, 2006;) ir naujagimių mirties atvejus (Dodds et al., 2004; Toledano et al., 2005).

Kai kurie autoriai (Gallagher et al., 1998; Wright et al., 2003, 2004; Hinckley et al., 2005; Porter et al., 2005; Lewis et al., 2006; Hoffman et al., 2008) teigia, kad nepalankių nėštumo baigčių rizika priklauso ne tik nuo THM ekspozicijos dydžio, bet ir nuo specifinių poveikio laiko tarpų (nėštumo trimestru), kurių metu gauta THM ekspozicija gali nulemti nėštumo baigtį. Yra manoma, kad toksinis ekspozicijos poveikis trečiame nėštumo trimestre yra pavojingas periodas augančiam žmogaus vaisiui (Wright et al., 2003), nes jo metu vaisius yra ypatingai jautrus aplinkos poveikiams (Kline et al., 1989; Hinckley et al., 2005). Kadangi nėra žinoma, kurio nėštumo laikotarpiu gauta THM ekspozicija gali įtakoti vaisiaus augimą, buvo atlikti tyrimai (Gallagher et al., 1998; Wright et al., 2003, 2004; Hinckley et al., 2005; Porter et al., 2005; Lewis et al., 2006; Hoffman et al., 2008; Paterlarou et al., 2010), nagrinėjantys THM įtaką atskirais nėštumo trimestrais ir viso nėštumo laikotarpiu.

Įvairiose šalyse atliktuose epidemiologiniuose tyrimuose, nagrinėjančiuose THM ekspozicijos poveikį nėštumo baigtims, autoriai gavo nevienareikšmius rezultatus. Kai kurie autoriai nustatė statistiškai teigiamą ryšį tarp DPP ir mažos kūno masės (Bove et al., 1995; Gallagher et al., 1998; Källén and Robert, 2000; Lewis et al., 2006; Yang et al., 2007), tuo tarpu kiti nerado jokie statistiškai patikimo ryšio (Kramer et al., 1992; Savitz et al., 1995; Kanitz et al., 1996; Dodds et al., 1999; Yang et al., 2000; Jaakkola et al., 2001; Wright et al., 2003).

Wright ir kt. (2003) nustatė, kad nėštumo metu didėjant suminei THM koncentracijai, naujagimio gimimo svoris mažėja. Iki to laiko tik Bove (1996) buvo vienintelis mokslininkas, tyręs suminio THM, kaip tolydžiojo kintamojo, poveikį naujagimio svoriui. Autorius nustatė, kad suminei THM koncentracijai padidėjus 100 µg/l, naujagimio kūno masė sumažėja 80 g (95 % PI -106 iki -35).

Autoriai, nagrinėjantys gestacijos amžių ir/ar vaisiaus augimo sulėtėjimą paskelbė nuoseklesnius rezultatus. Dalis autorių nustatė statistiškai reikšmingą ryšį (Kramer et al., 1992; Bove et al., 1995; Gallagher et al., 1998; Wright et al., 2003; Aggazotti et al., 2004; Wright et al., 2004; Hinckley et al., 2005), tačiau kiti gavo prieštarigus rezultatus (Porter et al., 2005; Yang et al., 2007).

Kanadoje ir Anglijoje atliktuose tyrimuose autoriai nustatė geriamajame vandenyje esančių DPP poveikio keliamą riziką naujagimių mirčių dažniui (Dodds et al., 1999; King et al., 2000; Dodds et al., 2004; Toledano et al., 2005). Dodds ir kt., (2004) atvejo-kontrolės tyrime

nustatė, kad moterims, gyvenančioms rajone, kur THM koncentracija buvo 80 µg/l ir daugiau, rizika susilaukti negyvagimio išauga du kartus (GS 2,2; 95 % PI 1,1–4,4).

Daugelis autorių (Savitz et al., 1995; Bove et al., 1995; Gallagher et al., 1998; Wright et al., 2004, 2003; Aggazotti et al., 2004; Hinckley et al., 2005; Lewis et al., 2007; Yang et al., 2007) nenustatė statistiškai reikšmingo ryšio tarp DPP ir naujagimio priešlaikinio gimimo. Tačiau Yang (2004) tyrimo rezultatai rodo, kad yra ryšys tarp chloruoto geriamojo vandens vartojimo ir priešlaikinio gimimo rizikos.

Keletas studijų tyrė ryšį tarp dezinfekcijos pašalinių produktų ir savaiminio persileidimo. Kalifornijoje atlikto tyrimo duomenimis, nustatytas statistiškai patikimas ryšys tarp THM ir savaiminio persileidimo GS 2,0; 95 % PI 1,1–3,6 (Waller et al., 1998, 2001). Savitz ir kt., (2006) bandydami atkartoti gautus rezultatus, nenustatė ryšio tarp DPP ir savaiminio persileidimo.

Pirmoji studija, kurioje buvo tirtas individualios ekspozicijos THM ir nepalankių nėštumo baigčių ryšys, buvo atlikta Iova 1992 m. (Kramer et al., 1992). Nagrinėjamos nėštumo baigtys buvo naujagimio maža kūno masė, neišnešioti naujagimiai ir maži pagal gestacijos amžių naujagimiai. THM koncentracija buvo priskirta pagal motinos gyvenamąją vietą. Nustatyta, kad motinoms, gyvenančioms rajone, kur chloroformo koncentracija buvo $\geq 10 \mu\text{g/l}$ rizika susilaukti mažo gestacinio amžiaus naujagimio didėja (GS 1,8; 95 % PI 1,2–2,9), lyginant su referentine grupe (motinomis gyvenančiomis rajonuose, kur geriamajame vandenyje nebuvo aptikta chloroformo). Nebuvo nustatytas ryšys tarp THM ekspozicijos poveikio ir mažos kūno masės ar per anksti gimusių naujagimių rizikos (Kramer et al., 1992). Šios studijos svarbiausias trūkumas buvo individuali ekspozicija priskirta pagal motinos gyvenamąją vietą ir ekspozicija nustatyta ne nėštumo metu.

Šiaurės Naujajame Džersyje 1995 m. atliktoje studijoje, buvo remtasi vandenį tiekiamų kompanijų išmatuotomis THM koncentracijomis. Buvo nustatytas ryšys tarp suminio trihalometanų poveikio ir mažo gestacijos amžiaus (MGA) (GS 1,5; 95 % PI 1,04–2,09) (Bove et al., 1995). Panašius rezultatus gavo ir Norvegijos mokslininkai, ekspozicijos dydį vertinę pagal motinos gyvenamojoje vietoje tiekiamo geriamojo vandens kokybę (natūralių organinių medžiagų nuosėdas, µg/l). Šiame tyrime nebuvo pateikta įrodymų, jog chloravimo pašaliniai produktai didina riziką nagrinėjamoms (naujagimio gimimo svoris, maža kūno masė, mažas gestacijos amžius ir neišnešioti naujagimiai) baigtims (Jaakkola et al., 2001). Priešingi rezultatai buvo gauti Kanadoje atliktame retrospektyviniame kohortos tyrime, kuris taip pat rėmėsi įprastiniais vandens monitoringo sistemų rezultatais. Čia nebuvo nustatyta padidėjusi rizika susilaukti mažo gestacinio amžiaus ar mažos/labai mažos kūno masės naujagimio esant suminei THM ekspozicijai trečiajame nėštumo trimestre (Dodds et al., 1999).

Šiaurės Karolinoje 1995 m. atliktame atvejais-kontrolė tyrimo, ekspozicija nustatyta pagal individualiai surinktus duomenis apie vandens vartojimo įpročius. Buvo nustatyta nežymiai padidėjusi mažos kūno masės rizika (GS 1,5 ir 1,3), didėjant THM koncentracijai geriamajame vandenyje. Tačiau rizika nežymiai mažėjo (GS 0,8), kai buvo skaičiuojama THM gaunama dozė pagal išgerto vandens kiekį per dieną. Nebuvo nustatytas ryšys tarp THM ir neišnešiotų naujagimių rizikos (Savitz et al., 1995).

Kalifornijos regione buvo atliktas perspektyvusis epidemiologinis tyrimas, kurio metu buvo nustatytas ryšys tarp vandens vartojimo ir savaiminio persileidimo, kai moterys suvartojo daugiau nei 5 stiklines per dieną šalto vandens (THM koncentracija buvo $\geq 75 \mu\text{g/l}$) GS buvo 1,8 (PI 1,1–3,0). Iš visų keturių THM, BDCM turėjo stipresnį poveikį, nei kiti THM. Esant didelei BDCM ekspozicijai (daugiau nei 5 stiklinės per dieną, kai BDCM koncentracija siekė $\geq 18 \mu\text{g/l}$) rizika buvo susijusi su savaiminiu persileidimu (GS 2,0; 95 % PI 1,2–3,5), kontroliuojant kitų trihalometanų įtaką (GS 3,0; 95 % PI 1,4–6,6) (Waller et al., 1998).

Virinimas gali sumažinti THM koncentraciją vandenyje (Krasner et al., 2005). Norėdami patikrinti kokį poveikį duoda vandens virinimas Waller ir kt., (1998), nustatant individualią ekspoziciją, įtraukė karšto ir šalto vandens suvartojimą. Pagal gautus rezultatus vartojant ir karštą ir šaltą vandenį galimybių santykis buvo 1,2 (95 % PI 0,8–1,9), o vartojant tik šaltą vandenį GS 1,8 (95 % PI 1,1–3,0) (Waller et al., 1998).

Italijoje atlikta epidemiologinė studija, tyrė ryšį tarp vandens dezinfekcijos natrio hipochloritu ir/ar chloro dioksidu ir naujagimių kūno parametrų (kaukolės apimtis ir kūno ilgis) (Kanitz et al., 1996). Autoriai nustatė, kad didesnė rizika susilaukti mažesnių kūno parametrų naujagimio yra motinoms gėrusioms vandenį, kuris buvo dezinfekuotas natrio hipochloridu, lyginant su motinoms, kurios gėrė vandenį dezinfekuotą chloro dioksidu.

Kolorado valstijoje, JAV, 1998 m. atliktoje retrospektyvinėje kohortos studijoje buvo tirtas ryšio stiprumas tarp THM ekspozicijos trečiame nėštumo trimestre ir mažos kūno masės, laiku gimusių mažos kūno masės ir neišnešiotų naujagimių (Gallagher et al., 1998). Buvo nustatytas silpnas ryšys tarp mažos kūno masės ir THM ekspozicijos trečiajame nėštumo trimestre (GS 2,1, 95 % PI 1,0–4,8). Esant didelei ($\geq 61 \mu\text{g/l}$) THM koncentracijai rizika susilaukti mažos kūno masės naujagimio padidėja (GS 5,9; 95 % PI 2,0–17,0). Autoriai nenustatė ryšio tarp THM ir neišnešiotų naujagimių rizikos (Gallagher et al., 1998).

Švedijoje atliktas tyrimas buvo pagrįstas vandens dezinfekavimo metodu, bet ne THM koncentracija vandenyje. Palygintos trys kohortos: moterys gyvenančios regione, kur vanduo dezinfekuojamas naudojant chloro dioksidą; moterys gyvenančios regione, kur vanduo dezinfekuojamas naudojant natrio hipochloritą; moterys gyvenančios regione, kur vanduo nebuvo dezinfekuojamas (Källén and Robert, 2000). Mažos kūno masės naujagimių ir mažam

gestaciniam amžiui rizika statistiškai reikšmingai didėjo tame regione, kur dezinfekavimui buvo naudojamas natrio hipochloritas. Tuo tarpu Kinijoje, Taivanyje, (2000) autoriai pagal gautus tyrimo duomenis, lygindami chloruoto/nechloruoto geriamojo vandens vartojimą, nenustatė ryšio tarp chloruoto vandens vartojimo ir laiku gimusių mažos kūno masės naujagimių rizikos (Yang et al., 2000). Ta pati tyrėjų grupė 2004 m. nenustatytė ryšio tarp chloruoto ir nechloruoto vandens vartojimo ir neišnešiotų naujagimių rizikos (Yang, 2004).

2007 m. atliktoje studijoje suminė THM ekspozicija nebuvo susijusi su padidėjusia labai mažos kūno masės ar mažų pagal gestacijos amžių naujagimių rizika, tačiau neišnešiotų naujagimių rizika buvo didesnė, kai suminė THM koncentracija viršijo 13,11 $\mu\text{g/l}$, palyginus su vidutinio lygio (4,93–13,11 $\mu\text{g/l}$) sumine THM koncentracija (Yang et al., 2007).

Iki šiol nėra žinoma ar nepalanki nėštumo baigtis yra aiškus įrodymas apie motiną veikusių medžiagų toksiškumą (Porter et al., 2005). Be to, svarbu kuriuo periodu – iki nėštumo ar nėštumo metu buvo gauta pakankama vidinė dozė, galinti sutrikdyti vaisiaus raidą. Bendrai paėmus, ekspozicija gauta per pirmąjį nėštumo trimestrą yra daugiau susijusi su padidinta apsigimimų rizika, o antrojo ar trečiojo nėštumo trimestre toksinės medžiagos poveikis gali būti labiau susijęs su vaisiaus augimo sulėtėjimu ir/ar žemesnio protinio išsivystymo rizika (Holmes, 2011).

JAV (Masačiuse) Lewis ir kt., (2006) atliktas tyrimas parodė, kad antrame nėštumo trimestre esant ≥ 70 $\mu\text{g/l}$ THM koncentracijai, maža naujagimių kūno masės rizika didėja (GS 1,5; 95 % PI 1,07–2,1), o viso nėštumo metu - GS 1,2; 95 % PI 0,92–1,64. Suminei THM koncentracijai didėjant 10 $\mu\text{g/l}$ antrame nėštumo trimestre, mažos kūno masės GS buvo 1,08; 95 % PI 1,0–1,17. Autoriai daro bendrą išvadą, jog antrame nėštumo trimestre esant THM koncentracijai ≥ 70 $\mu\text{g/l}$, rizika mažai naujagimio kūno masei didėja 50 % (Lewis et al., 2006).

Masačiuse Wright et al., (2003) tyrė suminį THM ekspozicijos poveikį naujagimių gimimo svoriui, mažai naujagimių kūno masei, gestaciniam amžiui ir neišnešiotiems naujagimiams, atskirais nėštumo trimestrais ir viso nėštumo laikotarpiu. Moterų, kurios viso nėštumo metu buvo veikiamos didesne nei 80 $\mu\text{g/l}$ sumine THM ekspozicija, naujagimių kūno masė sumažėjo 32 g, o antrajame nėštumo trimestre kūno masė sumažėjo 2,6 g. Taip pat buvo nustatyta, kad padidėjus suminei THM koncentracijai viso nėštumo metu 20 $\mu\text{g/l}$, naujagimių kūno masė vidutiniškai sumažėja 2,8 g (95 % PI -5,5 iki -0,2), o antrajame nėštumo trimestre kūno masė sumažėja 2,6 g. (Wright et al., 2003).

Wright ir kolegos (2004) nustatė silpną ryšį tarp suminės THM ekspozicijos trečiajame nėštumo trimestre ir naujagimių gimimo svorio bei mažo gestacijos amžiaus.

Hinckley ir kt., (2005), JAV, Arizonoje, atliktame retrospektyviniame kohortos tyrime nustatė ryšį tarp vaisiaus augimo sulėtėjimo ir dezinfekcijos pašalinių produktų (įskaitant THM

ir haloacetines rūgštis), kai trečiame nėštumo trimestre jų koncentracija geriamajame vandenyje viršijo daugiau nei 54 µg/l. Autorių teigimu, jų gauti rezultatai parodo, kad trečiame nėštumo trimestre gauta ekspozicija įtakoja vaisiaus vystymąsi (Hinckley et al., 2005). Tuo tarpu JAV, Merilende, kur buvo tiriamas suminis THM ir HAA poveikis vaisiaus augimui pagal nėštumo trimestrus, autoriai nustatė silpną geriamajame vandenyje esančių dezinfekcijos pašalinių produktų poveikį vaisiaus vystymuisi, tačiau rezultatai nebuvo statistiškai patikimi. Taip pat nebuvo nustatyta ir dozė-atsakas priklausomybė, tačiau stebėta galimai padidėjusi rizika vaisiaus augimui gimdoje antrame ir trečiame nėštumo trimestruose (Porter et al., 2005).

JAV, Hoffman ir kt. (2008) nustatė, jog galimybė susilaukti mažo gestacinio amžiaus naujagimio buvo trečiame nėštumo trimestre, kai moterys buvo veikiamos didesne THM ekspozicija (koncentracija ≥ 80 µg/l) lyginant su moterimis, kurios buvo veikiamos mažesne THM ekspozicija (< 80 µg/l) GS 2,0; 95 % PI 1,1–3,6.

Italijoje Aggazzoti su kolegomis (2004) siekiant kuo tiksliau nustatyti individualią ekspoziciją motinoms, naudojo klausimyną, apie individualius vandens vartojimo įpročius. Vandens bandiniai buvo imami iš motinų gyvenamosios vietos. Nenustatytas reikšmingas ryšys tarp THM koncentracijos ir neišnešiotų naujagimių bei naujagimių gestacinio amžiaus rizikos.

Anglijoje atliktame tyrime suminei THM koncentracijai geriamajame vandenyje esant daugiau nei 60 µg/l nustatytas mažai padidėjęs naujagimių mirtingumas bei mažos ir labai mažos naujagimio kūno masės rizika (Toledano et al., 2005).

Kretoje naudojant THM ekspoziciją pagal gyvenamąją vietą autoriai nenustatė ryšio tarp THM ir mažos naujagimių kūno masės, mažo gestacijos amžiaus ir neišnešiotų naujagimių. Panašūs rezultatai buvo gauti ir perskaičiavus motinos gautą THM (išskyrus chlorą) ekspoziciją, naudojant visus patekimo kelius (Paterlarou et al., 2010). Nebuvo rasta svarbių skirtumų lyginant gautą ekspoziciją geriant vandenį ir kitus patekimo kelius, nei atskirais nėštumo trimestrais nei viso nėštumo metu. Motinos vartojimas vandens iš čiaupo, buvo susijęs su naujagimio gimimo svorio sumažėjimu, lyginant su motinomis kurios vartojo šaltinio vandenį (Paterlarou et al., 2010).

Daugelyje aptartų tyrimų autoriai THM ekspoziciją vertino skirtingai. Keliuose atliktuose tyrimuose, motinos buvo apklausiamos apie jų vandens vartojimo įpročius ir tikslią gyvenamąją vietą ir ekspoziciją vertino pagal THM koncentraciją geriamajame vandenyje (Shaw and Halinka, 1991; Savitz et al., 1995; Waller et al., 1998; Klotz and Pyrch, 1999). Dalyje tyrimų ekspozicijos lygis buvo nustatomas remiantis tik motinos gyvenamąja vieta gimdymo metu (Kramer et al., 1992; Aschengrau et al., 1993; Bove et al., 1995; Kanitz et al., 1996; Gallagher et al., 1998; Dodds et al., 1999; Källén and Robert, 2000; Yang et al., 2000; Jaakkola et al., 2001). Kelios studijos individualią ekspoziciją vertino tik skaičiuojant maudymosi vonioje ir duše

trukmę (Waller et al., 1998; Klotz and Pyrch, 1999). Tačiau be skirtingo ekspozicijos vertinimo būnant 10 min. duše THM ekspozicijos lygis gali būti vienodas palyginus su ekspozicija gauta išgėrus 2 litrus vandens (Weisel and Jo, 1996).

Visuose tyrimuose buvo skirtingai parinkta referentinė grupė, skyrėsi ekspozicijos klasifikavimas ir ryši iškreipiančiųjų veiksnių kontrolė. Atlikti tyrimai skyrėsi vertinant ekspozicijos poveikį atskirais nėštumo periodais. Visa tai apsunkina aukščiau aptartų tyrimų rezultatų palyginimą ir išvadų apibendrinimą.

1.1.2. Vandens dezinfekcijos pašalinių produktų poveikio mechanizmai

Mechanizmas per kurį DPP gali sukelti nepageidaujamus sveikatos sutrikimus, nepalankias nėštumo baigtis, nėra gerai ištirtas. Ypač nagrinėjami keli mechanizmai, kurie apima genotoksiškumą, oksidacinį stresą, folatų metabolizmo sutrikimą, placentos hormono – chorioninio gonadotropino sintezės ir/ar sekrecijos sutrikimą ir testosterono lygio žemėjimą (Nieuwenhuijsen et al., 2009).

Richardson ir kt., (2007) apžvelgė per 30 metų atliktus tyrimus nagrinėjančius 85 vandens dezinfekcijos pašalinių produktų genotoksiškumą ir kancerogeniškumą. Vienuolika cheminių medžiagų, įskaitant ir THM, yra kontroliuojami Jungtinių Amerikos Valstijų Aplinkos apsaugos agentūros ir 74 junginiai yra laikomi pavojingais dezinfekcijos pašaliniais produktais, netgi nepaisant nedidelio paplitimo ir toksikologinių savybių. Iš 85 medžiagų, 68 laikomos genotoksiškomis, įskaitant kontroliuojamus brominuotus THM, kurių koncentracijos geriamajame vandenyje kai kur nustatomos labai didelės. Brominuoti DPP yra genotoksiškesni ir kancerogeniškesni, negu chlorinuoti junginiai. (Plewa et al., 2008). Ross ir Pegram (2004) nustatė jog kovalentinė jungtis tarp brominuotų THM ir DNR, susidarant deksoguanozino junginiams *in vitro*, priklauso nuo GSTT1-1. Dėl struktūrinių panašumų ir bendro bioaktyvacijos kelio gliutationo jungimasis su tribrominuotais THM gali sukelti DNR-reaktyvių metabolitų formavimąsi kepenyse gaubtinėje žarnoje (DeMarini et al., 1997; Pegram et al., 1997; Ross and Pegram, 2004).

Chen ir kt. (2003) nustatė, kad BDCM sumažina imunoreaktyvaus ir bioaktyvaus chorioninio gonadotropino sekreciją žmogaus trofoblastų kultūroje. Taigi žmogaus placentos trofoblastai yra BDCM poveikio taikiny. Trofoblastai yra vienintelis chorioninio gonadotropino šaltinis nėštumo periodo metu. Sutrikusi šio bioaktyvaus hormono pusiausvyra gali sukelti nepalankias nėštumo baigtis, įskaitant ir augimo sulėtėjimą. Chen ir kt., (2004) paskelbė, kad BDCM tiesiogiai slopina placentos citotrofoblasto vienbranduolių ląstelių morfologinę diferenciaciją į daugiabranduolinius sincitiotrofoblastus. Didėjant dozei sincitiotrofoblastų

formavimasis buvo slopinamas iki visiško ląstelės gyvybingumo praradimo. Tokiu būdu THM veikdami kartu ir ypač didelė BDCM dozė gali sutrikdyti vaisiaus raidą.

1.2. Tabako dūmų poveikis nepalankioms nėštumo baigtims

Tabako dūmuose yra per 3000 cheminių medžiagų, iš kurių apie 200 yra laikomos realiai kenksmingomis sveikatai. Apie 50 medžiagų yra patvirtinti A grupės kancerogenai (IARC, 2004). Tabako dūmai yra įvairių cheminių medžiagų kompleksinis mišinys, į kurio sudėtį įeina toksiški policikliniai aromatiniai angliavandeniliai (PAA) ir N- nitrosaminai. Nustatyta, kad pagrindinis tabako dūmų toksiškas komponentas, atsakingas už neigiamas neurologinio vystymosi pasekmes yra nikotinas, kuris suaktyvina nikotino acetilcholino receptorius (nAChRs), moduliuoja nervinio impulso perdavimą, genų raišką. Tai turi įtakos ląstelių išlikimui ir sinapsių susidarymui (Dwyer et al., 2008).

Tabako rūkymas yra siejamas su daugeliu nepalankių nėštumo baigčių (Jauniaux and Burton, 2007). Motinoms, kurios rūko nėštumo metu, vaikai dažniau gimsta neišnešioti, mažo gimimo svorio, jiems padidėja staigios kūdikių mirties sindromo rizika (Ernst et al., 2001; Winzer-Serhan, 2008).

Pastaraisiais metais atlikti tyrimai parodė, kad yra priklausomybė tarp PAA ekspozicijos ir sulėtėjusios vaisiaus raidos bei priešlaikinio gimimo (Stillerman et al., 2008). Čekijos Respublikoje atliktas tyrimas parodė, kad pirmaisiais nėštumo mėnesiais padidėjęs PAA ekspozicijos lygis padidina sulėtėjusios vaisiaus raidos riziką (Dejmek et al., 2000). Abi šios (PAA ir N-nitrosaminai) cheminės medžiagos yra genotoksiškos ir kancerogeninės, ir jų metabolinis aktyvumas skatina DNR-aduktų formavimąsi (Sasaki et al., 2008).

Rūkymo metu į moters organizmą patenkančios medžiagos veikia daugelį moters reprodukcinės sveikatos sričių. Bendrai yra pripažinta, kad nėra nustatyta saugaus rūkymo lygio (Zhu et al., 2003). Motinos rūkymas nėštumo metu siejamas su nepalankiomis nėštumo baigtimis (Windham et al., 2000; Szymanowski et al., 2006), tokioms kaip maža naujagimio kūno masė (Pollack et al., 2000; Hrubá and Kachlik, 2000; Tierney-Gumaer and Reifsnider, 2008), sulėtėjusi vaisiaus raida (Kramer, 1987; Dejmek et al., 2000), per anksti gimę naujagimiai (CEPA, 2005; DeFranco et al., 2007). Rūkymas gali turėti įtakos nėštumo komplikacijoms, sukelti vaisiaus augimo ir vystymosi komplikacijas ir turėti įtakos vėlesniai kūdikio raidai po gimimo (Szymanowski et al., 2006). Įvairiais tyrimais įrodyta, kad kūdikiai, gimę rūkančių šeimoje sveria gerokai mažiau nei vaikai, gimę nerūkantiems tėvams (Wilcox, 1993; OSGW, 2001). Buvo nustatyta, kad netgi pasyvus rūkymas turi neigiamos įtakos naujagimio gimimo svoriui. Motinoms, kurios buvo veikiamos tabako dūmų namuose ir darbe,

gimę naujagimiai svėrė 189 g mažiau, palyginus su motinų, kurios nerūkė, o mamų, kurios rūkė nėštumo metu, naujagimių svoris buvo 70 g mažesnis (Hruba and Kachlik, 2000; Tierney-Gumaer and Reifsnider, 2008).

Nustatyta, kad rūkymas naujagimio gimimo svorį vidutiniškai sumažina nuo 150 g iki 250 g (Kukla et al., 2001), aplinkos tabako dūmai (pasyvus motinos rūkymas) sumažina naujagimio gimimo svorį nuo 25 g iki 40 g, rezultatai yra reikšmingi GS 1,32; 95 % PI 1,07–1,63 (Windham et al., 2000; Leonardi-Bee et al., 2008).

Atliktų tyrimų duomenimis moterų, kurios rūkė nėštumo metu, naujagimio gimimo svoris buvo statistiškai reikšmingai mažesnis, lyginant su nerūkančių moterų naujagimių gimimo svoriu (Blake et al., 2000; Ohmi et al., 2002; Nijjati et al., 2008; Karahalil et al., 2011).

Karahalil ir kt. (2011) atliktame tyrime nustatė, kad rūkančių mamų naujagimio vidutinis gimimo svoris buvo 284 g statistiškai reikšmingai ($p=0,001$) mažesnis (3,355 g.) negu nerūkančių moterų tarpe (3,396 g). Taip pat nustatė statistiškai reikšmingą mažos naujagimių kūno masės riziką rūkančioms motinoms, lyginant su nerūkančiomis, GS 10,67; 95 % PI 1,22–93,08 ir GS 4,5; 95 % PI 1,42–14,27, atitinkamai.

Atliktų tyrimų duomenimis moterų, kurios rūkė nėštumo metu, naujagimio gimimo svoris buvo statistiškai reikšmingai mažesnis, lyginant su nerūkančių moterų naujagimių gimimo svoriu (Blake et al., 2000; Ohmi et al., 2002; Sasaki et al., 2006; Nijjati et al., 2008; Karahalil et al., 2011).

Windham su kolegomis (2000) nustatė mažai naujagimio kūno masei padidėjusią riziką motinoms surūkančioms 10 ir daugiau cigarečių per dieną.

Fantuzzi ir kt. (2007) nustatė ryšį tarp motinos rūkymo nėštumo metu ir neišnešiotų naujagimių rizikos, galimybių santykis buvo 1,53; 95 % PI 1,05–2,21. Taip pat nustatė dozės-atsako priklausomybę neišnešiotiems naujagimiams, motinoms surūkančioms nuo 1 iki 10 cigarečių per dieną GS buvo 1,54; 95 % PI 1,01–2,35, surūkančioms 10 ir daugiau cigarečių per dieną GS buvo 1,69; 95 % PI 0,91–3,13.

Todėl, tabako dūmai yra pripažintas rizikos veiksnys, turintis įtakos sumažėjusiai naujagimių kūno masei ir per anksti gimusiems naujagimiams (CEPA, 2005).

Tarp rūkančių motinų genetinis jautrumas tabako dūmams yra veiksmingas veiksnys nepalankioms nėštumo baigtims. Rūkymas turi didesnę poveikį gimimo svoriui negu alkoholis, todėl motinos rūkymas yra apibūdinamas kaip vienas iš svarbiausių modifikuojamų rizikos veiksnių sulėtėjusiai vaisiaus raidai besivystančiose šalyse (Bada et al., 2005). Tačiau ne visos rūkančios motinos susilaukia mažos kūno masės naujagimio. To priežastys nėra žinomos, tačiau manoma, kad tai galėtų būti susiję su genetiniu jautrumu.

1.3. Glutationo S-transferazės vaidmuo detoksikuojant ksenobiotikus

Įvairūs medikamentai, pesticidai, oro teršalai, pramonės cheminės medžiagos, sunkieji metalai ir kiti aplinkos veiksniai gali pakeisti genų ekspresiją, veikdami jų reguliavimo mechanizmus (Edwards and Myers, 2007). Yra keletas genų reguliacijos mechanizmų, kurie susiję su kenksmingais aplinkos veiksniais. Aplinkos teršalų poveikis sveikatai kelia didelį rūpestį, kadangi ekspozicija yra susijusi su reprodukcijos sutrikimais, daugeliu ligų, įskaitant vėžį, diabetą, ir kitais sveikatos pažeidimais (Edwards and Myers, 2007).

Pastaraisiais metais didėja susidomėjimas vykstančiais pokyčiais žmogaus genome (polimorfizmu), kylančiais dėl aplinkos teršalų poveikio sveikatai, kurie apibūdinami kaip genas-aplinka (kenksmingas aplinkos veiksnys) sąveika. Šios sąveikos pasekmė pasireiškia populiacijoms ar individų grupėms ir turi įtakos sveikatos sutrikimams po ekspozicijos (Kraft and Hunter, 2005).

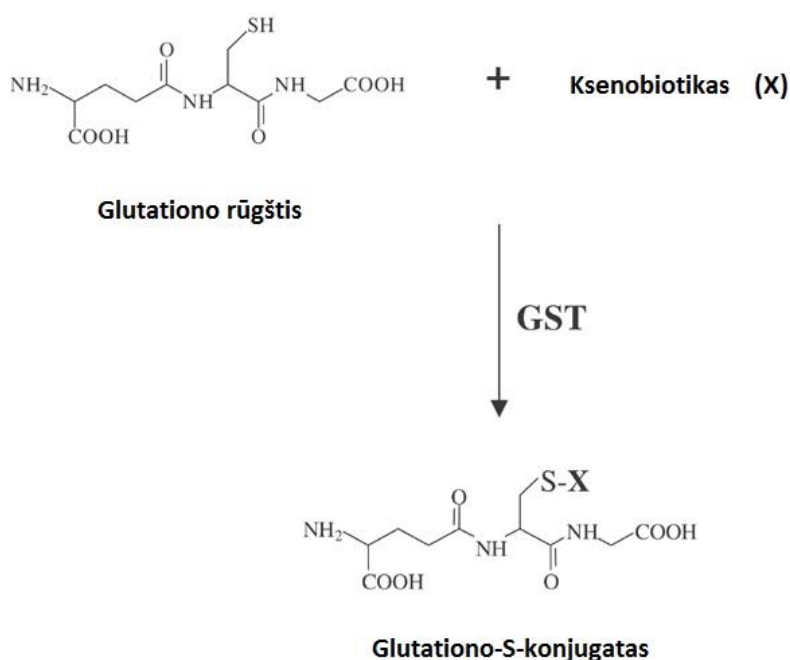
Genetinis polimorfizmas kaip lemiantis sveikatą veiksnys, buvo tyrinėtas visuomenės sveikatos požiūriu. Pastaruoju metu surinkti epidemiologiniai ir toksikologiniai duomenys rodo, kad, veikiant įvairiai ekspozicijai poveikis sveikatai gali būti modifikuojamas genetinio polimorfizmo. Genetinio polimorfizmo modifikuojantis poveikis gali būti silpnas, tuomet tyrimų apimtis gali būti nepakankama, kad būtų nustatytas reikšmingas efektas (Kelada et al., 2003).

Skirtingas jautrumas toksiškam chemikalų poveikiui gali būti susijęs su individo genetiniais ypatumais ar įgytom savybėmis, ir gali būti įtakojamas skirtingų metabolizmo procesų. Dalis žinomų cheminių kancerogenų organizme transformuojami į labiau toksiškus, negu pirminis jų variantas, vėliau yra paverčiami į netoksiškus metabolitus, kurie gali būti pašalinami iš organizmo (Autrup, 2000). Detoksikacijos sistema saugo ląsteles nuo įvairių formų reaktyvių medžiagų daromos žalos (Seidegard and Ekstrom, 1997).

Tiriant atsako į medikamentinį gydymą individualius skirtumus, buvo nustatytas vaistų toksinis arba terapinis poveikis. Atsako dydį ir skirtumą lėmė genetiniai skirtumai, ko pasekoje skyrėsi biotransformacijos ir metabolizmo greitis (Kelada et al., 2003).

Biotransformacija vaidina svarbų vaidmenį kancerogenų aktyvacijoje ir organų pažeidimo specifiškumui veikiant aplinkos kancerogenams (Autrup, 2000). Biotransformacija - tai procesas, kai cheminių reakcijų dėka viena cheminė medžiaga paverčiama kita medžiaga ar kita jos forma. Biotransformacijos procesas skirstomas į du etapus. I etape fermentas atpažįsta naują ar keičia esamą ksenobiotiko funkcinę grupę (pvz.: -OH, -SH, -NH₃) katalizuojamą fermento citochromo P450 (CYP) pagalba. Katalizacijos procese taip pat gali dalyvauti įvairios oksidazės, reduktazės ir/ar dehidrogenazės. Šie tarpiniai produktai sujungiami vidiniais ligandais antrame etape (Fazė II), taip padidinant jų hidrofiliškumą. Fermentai priklausantys II fazei: N-

acetiltransferazė (NATs), glutationo *S*-transferazė (GST), UDP gliukuronoziltransferazė, epoksido hidrolazė ir metiltransferazė. Todėl, dviejų pagrindinių I-ojo ir II-ojo etapų fermentai bendrai vadinami ksenobiotikus metabolizuojančiais fermentais (KMF). Šie fermentai randami kepenyse. Kituose audiniuose taip pat nustatytas jų aktyvumas (smegenyse, hipofizėje, širdyje, plaučiuose, kepenyse, inkstuose, antinksčiuose, kasoje ir lytinėse liaukose (Hayes et al., 2005). Subalansuota šių dviejų fazių veikla lemia ksenobiotikų detoksifikaciją ir pašalinimą, tokiu būdu apsaugant organizmą nuo ekspozicijos keliamos žalos (Hayes et al., 2005). Trečioje biotransformacijos fazėje vyksta glutationo junginių metabolizmas, naudojant P-glikoproteinus palengvinančius ksenobiotikų patekimą į tulžį ar kraują (Stilerman et al., 2000).



1.1 pav. Tirpaus vandenyje junginio Glutathiono-S- konjugato susidarymas, dalyvaujant Glutathiono S-transferazei.
Šaltinis: Townsend and Tew, 2003.

Glutathiono *S*-transferazė atlieka II fazės detoksikacijos žingsnio pagrindinę dalį. Yra manoma, kad tai pagrindinė fermentų šeima metabolizuojanti elektrofilinius junginius (Amstrong et al., 1991; Hayes et al., 2005). Šie fermentai atlieka svarbų vaidmenį apsaugant ląstelę nuo kenksmingų (toksinių) medžiagų, bei ląstelės makromolekules nuo reaktyvių elektrofilų atakų, kuriuos sukelia aplinkos kancerogenai, endogeniniai junginiai, tokie kaip peroksidazės lipidai ir neveiklūs produktai, susidarantys kaip antriniai metabolitai oksidacinio streso metu (Magno et al., 2009). Be to, jie dalyvauja genas-aplinka sąveikoje, modifikuodami individualų polinkį įvairioms ligoms. Kitaip sakant, GST katalizuoja glutathiono (GSH) jungtis su įvairiais endogeniniais ir egzogeniniais elektrofiliniais junginiais, įskaitant areno oksidus, įvairius organinius halogenidus ir kitus substratus (1.1 pav.) (Rossjohn et al., 1998; Strange et

al., 2000; Townsend and Tew, 2003; Bolt and Thier, 2006). Jungtinių produktų padidintas tirpumas vandenyje padaro juos lengviau pašalinamus iš ląstelės. Glutathiono jungtis yra pirmasis žingsnis merkapturinės rūgšties cikle pašalinant toksinius junginius (Townsend and Tew, 2003). Tačiau GST gali būti ir kai kurių cheminių medžiagų aktyvatorius (Seidegard and Ekstrom, 1997). Šių fermentų svarba pasireiškia daugelyje gyvybės formų, įskaitant augalus, gyvūnus ir bakterijas (Strange et al., 2000; Bolt and Thier, 2006). Šie fermentai tiesiogiai dalyvauja detoksikacijos procese, todėl GST funkcija yra svarbi organizmo ir ląstelės vystymuisi, atsparumui prieš įvairius teršalus, insekticidus, herbicidus ir antibiotikus (Rossjohn, 1998).

GST yra sudaro trys pagrindinės grupės: citozolinė, mitochondrinė ir membranų (Frova, 2006). Aprašytos septynios glutathiono S-transferazės (GST) geno šeimos koduojančios citozolinius fermentus: Alfa, Mu, Omega, Pi, Sigma, Teta ir Zeta (McIlwain et al., 2006). Keliose šeimose buvo identifikuoti keli alelinių variantų pavyzdžiai (Pemble et al., 1996). Citozoliniai GST yra dimeriniai baltymai, kurių masė ~25 Da. Didžiausias jų kiekis aptinkamas kepenyse, apytiksliai nuo 3 % iki 5 %, visų baltymų (Hayes et al., 2005).

Du svarbiausi izofermentai yra GSTM1-1 fermentas (Mu-klasės) ir GSTT1-1 fermentas (Teta klasės), atitinkamai koduojami *GSTT1* ir *GSTM1* genų. *GSTM1* genas yra lokalizuotas 1p13.3 chromosomos vietoje. Nustatyti trys svarbiausi jo variantai: *GSTM1-0* alelis, nulemtas *GSTM1* geno iškritos, *GSTM1-A* (wt laukinio tipo) ir *GSTM1-B*, kurie tarpusavyje skiriasi C ir G bazėmis (rs1065411) ir nulemia skirtingos amino rūgšties (lys173asp) susidarymą (Parl, 2005). Priklausomai nuo susidariusios amino rūgšties yra koduojami monomerai, formuojantys aktyvų homo- ir heterodimerinius fermentus (Strange et al., 2000).

GSTT1 geno lokalizuoto 22q11.2. chromosomos vietoje, nustatyti trys variantai: *GSTT1-0* alelis, kurį nulemia *GSTT1* geno iškrita, bei *GSTT1-B* alelis, kuris nuo *GSTT1-A* (wt laukinis tipas) skiriasi A/C mutacija (rs11550605) ir tai lemia amino rūgšties pakeitimą thr104pro (Matsuno et al., 2004). *GSTT1-B* alelis ir *GSTT1-0* alelis yra siejami su nefunkcionaliu (nuliniu) fenotipu (Matsuno et al., 2004).

Buvo nustatyta, kad dauguma I ir II fazės fermentų yra polimorfiški. Skirtingas genų dažnio pasiskirstymas žmonių populiacijoje gali padėti charakterizuoti jų genetinę struktūrą bei paaiškinti individualius atsako į toksines medžiagas skirtumus (Oliveira et al., 2007). Ksenobiotikus metabolizuojančių fermentų polimorfizmas gali būti naudojamas ir kaip toksikologinis jautrumo žymuo. GST polimorfizmas buvo siejamas su žmogaus jautrumu įvairioms ligoms. Pastaruoju metu kai kurie duomenys rodo, kad GST genotipai keičia ligos fenotipą. Vadinasi, vienas GST genotipas ir/ar kombinacija gali būti siejama su klinikinėmis pasekmėmis (Strange et al., 2000). Dalis ksenobiotikus metabolizuojančių fermentų, dalyvaujančių toksinų biotransformacijoje ir apsaugančių ląstelių nuo toksinų, kurie sukelia

ląstelės pažeidimus, buvo identifikuota ir klonuota. Tai leido pagilinti žinias apie genų alelinius variantus ir genetinius defektus, kurie gali pasireikšti skirtingu individo jautrumu į aplinkos toksinus. „Mažo skvarbumo“ metabolizuojančių genų polimorfizmas yra daug dažnesnis populiacijose negu „aukšto skvarbumo“ alelinis vėžio genas variantas, tai labai svarbu visuomenės sveikatos atžvilgiu (Thier et al., 2003).

1.1 lentelė. *GSTM1* ir *GSTT1* nulinio fenotipo dažnis pasaulio populiacijose

Populiacija	n*	<i>GSTM1-0</i>	<i>GSTT1-0</i>
Austrija	171	0,573	0,175
Brazilija (AA)	233	0,328	0,263
Brazilija (ameriadians)	35	0,265	0,328
Brazilija (EA)	137	0,554	0,223
Camerūnas	126	0,278	0,468
Kinija	763	0,520	0,387
Danija	200	0,525	0,140
Egiptas	200	0,555	0,295
Etiopija	153	0,438	0,373
Prancūzija	139	0,490	0,460
Grenlandija	100	0,470	0,460
Indija	169	0,225	0,142
Iranas	280	0,494	0,229
Italija	120	0,492	0,283
Japonija	128	0,508	0,548
Korėja	549	0,514	0,516
Meksika (Ameridians)	258	0,168	0,116
Mongolija	207	0,464	0,256
Namibija	134	0,112	0,358
Paragvajus	67	0,358	0,179
Siaudo Arabija	513	0,546	0,250
Somalis	100	0,400	0,440
Pietų Afrika	96	0,230	0,200
Ispanija	94	0,553	0,277
Taivanis	547	0,500	0,439
Tanzanija	220	0,330	0,250
Turkija	98	0,327	0,224
U.S. (AA) (U.S.)	271	0,280	0,170
U.S. (EA) (U.S.)	329	0,520	0,160
Zimbabvė	150	0,240	0,260

*individų skaičius.

Šaltinis: Piacentini S, Polimanti R, Porreca F, Martinez-Labarga C, Franco De Stefano G, Fuciarelli M. *GSTT1* and *GSTM1* gene polymorphisms in European and African populations (2010).

Genotipavimui naudojant polimerazinę grandininę reakciją (PGR) lengva atskirti homozigotinius *GSTM1-0* ir *GSTT1-0* genotipus (-/-) nuo homozigotinių laukinio tipo (wild type) (+/+) ir heterozigotinius (-/+) individus. Tačiau daugumoje epidemiologinių studijų naudojančių *GSTM1* ir/ar *GSTT1* genotipavimą, individus skirsto pagal tai, ar jie turi geną

(turintys geną) (*GSTM1-1A/B* ir/ar *GSTT1-1*, įskaitant abu homozigotą ir heterozigotą) ar ne (neturintys geno), kuriems yra geno iškrita (*GSTM1-0* ir/ar *GSTT1-0*) (Bolt and Thier, 2006).

Nagrinėjant *GSTT1* ar *GSTM1* genų polimorfizmą, kuris pasireiškia nuliniu aleliu (geno iškrita), buvo nustatyta, kad egzistuoja tarp etniniai šių genų iškritos skirtumai, varijuojantys nuo 10 % iki 60 % (1.1 lentelė). Didžiausias procentinis pasiskirstymas pagal genų iškritą yra aptinkamas Rytų Azijos (*GSTT1-0* 62 %) šalyse ir mažiausias Skandinavijoje (*GSTT1-0* 15 %) ir tarp Meksikos Amerikiečių (11 %), (Piacetini et al., 2010). Buvo pripažinta, kad toksikologijoje etniniai skirtumai yra svarbūs, ir buvo siūloma, kad, vertinant cheminių medžiagų, metabolizuojamų *GSTT1-1* toksikologinę riziką, būtų atitinkamai atsižvelgta į etnines grupes (Bolt and Thier, 2006). Tokio polimorfizmo biologinius padarinius gana sunku prognozuoti, kadangi *GSTT1* fermentas priklauso abiem, detoksifikacijos ir aktyvacijos reakcijoms (Thier et al., 1996; Autrup, 2000). Vienu atveju, chemines medžiagas (toksinus) metabolizuojančių fermentų polimorfizmas gali neturėti įtakos arba keisti katalitines funkcijas, padidinant ar sumažinant fermento veiksmingumą, o kai kuriais atvejais visiškai funkcionalaus fermento praradimu (Kelada et al., 2003). Pegram ir kt. (1997) atlikti tyrimai su *Salmonella* bakterijomis, parodė, kad po aktyvacijos *GSTT1-1* fermentu brominuoti THM buvo mutageniški, skirtingai nuo chloroformo, kuris nebuvo aktyvuojamas *GSTT1-1* fermento (Pegram et al., 1997).

Strange (2000), apžvelgęs įvairių studijų, kuriose buvo nagrinėjama GST genetinė struktūra ir jos vaidmuo toksikologijoje, rezultatus, padarė išvadą, kad GST genotipo poveikio mechanizmo įtaka ligoms ir kitoms sveikatos pasekmėms kol kas nėra aiški (Strange et al., 2000). Individai klasifikuojami pagal *GSTM1* nulini genotipą, teoriškai turėtų turėti didesnę DNR-aduktų susiformavimo lygį, lyginant su tais, kurie turi šį geną. Tačiau rezultatai yra dviprasmiški. Tai galėtų būti dėl skirtingų DNR-aduktų susidarymo būdų arba skirtingų taikinių. Be to, tai gali atsitikti ir dėl skirtingų ekspozicijos lygių ar šaltinių.

1.3.1. Genetinis polimorfizmas ir nėštumo baigtys

Kenksmingas aplinkos poveikis nėštumo baigtims gali pasireikšti įvairiai, kai žalingas aplinkos veiksnys turi įtakos embriono ar vaisiaus raidos ar įgimtų anomalijų atsiradimui, arba po gimimo – elgsenos sutrikimams, medžiagų apykaitos pokyčiams, bendro vystymosi sutrikimams. Kartais kenksmingas aplinkos veiksnys sukelia embriono žūtį iki implantacijos arba po jos; embriono ar vaisiaus morfologinius ir funkcinius sutrikimus (Holmes, 2010). Vaisius gali būti veikiamas ne tik cheminių medžiagų, kurios iš aplinkos pateko į motinos

organizmą, bet ir biotransformacijos metu susidariusių jų antrinių metabolitų, kurie gali būti daug toksiškesni ar turėti didesnę žalingą poveikį vaisiui (Paumgarten, 2010).

Žmogus yra veikiamas įvairių toksinų, galinčių pažeisti reprodukcijos sistemą. Vis daugiau tyrimų nustato ryšį tarp aplinkos ir profesinių veiksnių ekspozicijos bei nepalankių reprodukcijos baigčių. Tyrimai, nagrinėjantys ekspoziciją, apima rūkymą (Dejmek et al., 2000; Hrubá and Kachlik, 2000; Tierney-Gumaer and Reifsnider, 2008), kofeino vartojimą (Olsen and Bech, 2008), pesticidus (Wolff et al., 2007), organinius junginius (Chevrier et al., 2006; Qin et al., 2008; Garlantezec et al., 2009) ir jiems giminingus junginius (Infante-Rivard et al., 2002; Wang et al., 2002). Ne visos moterys, kurios buvo veikiamos ekspozicijos, susilaukė neplankios nėštumo baigties. Individo galimybė paversti toksines medžiagas į mažiau kenksmingas yra vienas iš svarbiausių veiksnių mažinant ekspozicijos toksinį efektą. Manoma, kad reprodukcijos rizika susijusi su ekspozicija į endogenines ir egzogenines medžiagas, metabolinės detoksikacijos metu gali būti modifikuojama genetinių veiksnių (Hirvonen et al., 1996). Gana tikėtina, kad šie biologiniai procesai gali paaiškinti žymius naujagimių, gimusių motinoms, kurios buvo veikiamos tų pačių aplinkos veiksnių, skirtingus gimimo svorio pokyčius ar kitas nepalankias nėštumo baigtis.

Toksinai ar cheminės medžiagos įtakojančios reprodukciją yra metabolizuojamos daugelio procesų, įskaitant ir I, ir II detoksikacijos etape dalyvaujančių fermentų sistemas. Skirtingų genotipų raiška gali paaiškinti skirtingą individo jautrumą į toksinų poveikį reprodukcijai (Chen, 2005).

Molekuliniai epidemiologiniai tyrimai parodė, kad yra ryšys tarp genetinio jautrumo ir reprodukcijos baigčių, įskaitant gestacijos amžių (Wang et al., 2000), gimimo svorį (Wang et al., 2002), augimo sulėtėjimą gimdoje (Yamada et al., 2004), mažą gestacijos amžių (Infante-Rivard et al., 2006), savaiminį persileidimą (Hirvonen et al., 1995), priešlaikinį gimdymą (Nukui et al., 2004).

Aplinkos ir epigenetiniai veiksniai turi įtakos atsakui, o ypač, specifiniai genai, kurie sąlygojami tam tikrų aplinkos veiksnių, gali turėti lemiamos įtakos didinant riziką (Plunket et al., 2008). Pavyzdžiui, individams turintiems tam tikrą genotipą ir patyrusiems didelį stresą, rizika priešlaikiniam gimdymui gali būti didesnė, negu patyrusiems mažesnę stresą su tuo pačiu genotipu (Plunket et al., 2008).

Wang ir kt., parodė, kad *CYP1A1 MspI* ir *GSTT1* genotipai yra susiję su rūkančių mamų padidėjusiu jautrumu priešlaikiniam gimdymui (Wang et al., 2000, 2002)

Hirvonen ir kt., (1996) Šiaurės Karolinoje, Sata, ir kt., (2003) Japonijoje atliktame atvejiskontrolė tyrimo nustatė ryšį tarp pasikartojančių persileidimų ir *GSTM1 nulinio* genotipo, tuo tarpu Mendola ir kt., (1998) Niujorke, Zusterzeel ir kt., (2000) Nyderlanduose, atliktuose

tyrimuose nenustatė ryšio tarp pasikartojančių persileidimų ir *GSTMI nulinio* genotipo, tačiau vėliau papildomai atliktuose tyrimuose buvo nustatytas ryšys (Sata et al., 2003).

Nukui ir kt., (2004) nustatė, kad *GSTT1 nulinis* genotipas padidina prieššlaikinio gimdymo riziką lyginant su padidėjusiu jautrumu motinos rūkymui. Tačiau nė vienas iš kitų genų citochromui P450 (*CYP1A1*), citochromui P450, (*CYP2E1*), glutationo S-transferazei M1 (*GSTMI*), ir N-acetyltransferazei 2 (*NAT2*) nebuvo susiję su prieššlaikiniu gimdymu (Nukui et al., 2004)

Apibendrinamas atvejo-kontrolės tyrimo gautus rezultatus Chen ir kt., (2005), nustatė ryšį tarp *CYP1A1 MspI* geno polimorfizmo ir mažo gimimo svorio.

Buvo atlikti tik keli tyrimai nagrinėję genetinio jautrumo ir trihalometanų ekspozicijos ryšį. Infante-Rivard (2002) tyrė ar vaikų ūminė limfoblastinė leukemija (ŪLL) susijusi su geriamojo vandens pašaliniais dezinfekcijos produktais, esant *GSTT1* ir *CYP2E1* genetiniam polimorfizmui. Buvo nustatyta, kad, esant THM ekspozicijai, ūminės limfoblastinės leukemijos rizika padidėja tarp vaikų turinčių *GSTT1 nulinį* genotipą.

Vienintelis tyrimas, kuris tyrė ryšį tarp THM ekspozicijos, vaisiaus augimo ir *CYP2E1* geno polimorfizmo buvo atliktas Kanadoje (Infante-Rivard et al., 2004). Buvo nustatyta, kad esant THM (29,4 µg/L) ekspozicijai, gali sutrikti vaisiaus augimas.

Nustatyta, kad plaučių vėžys, esant *GSTMI nuliniai* genotipui, priklauso nuo tabako dūmų ekspozicijos dydžio. *GSTMI nulinis* genotipas buvo statistiškai patikimai dažnesnis tarp gausiau rūkančių. Tai leidžia manyti, kad mažesnės ekspozicijos grupėje *GSTMI* genotipas yra mažiau svarbus, ir kad kiti detoksikacijos keliai galėjo įveikti mažesnes dozes. Rūkymas yra laikomas rizikos veiksniu gerklų vėžiui, ir *GSTMI nulinis* genotipas yra susijęs su padidėjusia rizika, tačiau tik tarp rūkančių, kurie surūko 20 g tabako per dieną ar mažiau (Jourenkova et al., 1998; Autrup, 2000).

Statistiškai patikimai didesnis chromosomų aberacijų skaičius buvo rastas darbininkams, kurie buvo veikiami didesnės 1,3-butadieno ekspozicijos ir turintiems *GSTMI nulinį* genotipą (Sorsa et al., 1996), taip pat rūkantiems ir turintiems *GSTMI nulinį* genotipą, lyginant su tais, kuriems buvo išreikštas *GSTT1* genas (el-Zein et al., 1997). Tačiau epidemiologiniai tyrimai ne visada parodo ryšį tarp *GSTMI nulinio* genotipo ir vėžio vystymosi: šlapimo pūslės vėžio rizika buvo nustatyta nerūkantiems ir turintiems išreikštą *GSTT1* geną (Sorsa et al., 1996).

Dauguma atliktų tyrimų rezultatai nebuvo statistiškai reikšmingi dėl galimai mažo genotipuotų individų skaičiaus. Tačiau yra nustatyta, kad rizika aplinkos toksinėms medžiagoms gali būti įtakojama genetinių rizikos veiksnių tokių kaip ksenobiotikus metabolizuojančių fermentų DNR-aduktų, kurių pasėkoje atsiranda didesnis ar mažesnis individo jautrumas toksiniam poveikiui.

1.3.2. Genas-kenksmingas aplinkos veiksnys (genas-aplinka) sąveika

Dauguma ankstesnių tyrimų vertino grubų trihalometanų poveikį; šie tyrimai tarpusavyje skyrėsi ekspozicijos lygiu, referentinėmis grupėmis, ryšį iškreipiančių veiksnių kontrole. Tačiau naujausių epidemiologinių tyrimų duomenys rodo, kad poveikis sveikatai yra susijęs ne tik su aukščiau išvardintomis charakteristikomis, bet įtakos sveikatos poveikiui gali turėti ir genetinis polimorfizmas (Filho et al., 2006; Richardson et al., 2007; Stillerman et al., 2008). Genetinio jautrumo vaidmuo ir genas-kenksmingas aplinkos veiksnys sąveika nepalankioms nėštumo baigtims nėra gerai ištirta. Tai gali būti įtakojama aplinkos ar genetinių veiksnių, arba abiejų (Behrman and Butler, 2007). Yra nustatyta, kad 40 % naujagimių gimimo svorio lemia genetiniai faktoriai ir 60 % lemia aplinkos veiksniai (Ward, 2003).

Idėja, kad fenotipas yra geno-aplinkos sąveikos pasekmė yra ne naujas. Garrod, 1902 metais, buvo pirmasis, kuris pastebėjo, kad geno veikimas gali būti modifikuojamas aplinkos veiksnių (Ramos and Olden, 2008). Garrod, 1902 pastebėjo, kad individualūs genetiniai skirtumai gali vaidinti svarbų vaidmenį atsakui į vaisto poveikį, ir kad toksinių, cheminių medžiagų metabolizmo sistemos fermentų raiška yra moduluojama genetinių, patologinių, vystymosi, aplinkos ir mitybos veiksnių (Barrett et al., 1997, Ramos and Olden, 2008). Frazė genas-aplinka sąveika reiškia, kad klinikinio efekto, kurio genetinė įvairovė išreiškiama ligos fenotipu, kryptis ir svarba gali kisti keičiantis aplinkai. Kitais žodžiais tariant, genetinė ligų rizika yra modifikuojama specifinių aplinkos veiksnių (Ramos and Olden, 2008). Geno-aplinkos sąveikos vaidmuo ligos etiologijoje buvo apibrėžtas pastarajame šimtmečiuje, tačiau šios sąveikos svarba išsvengiant sudėtingų ligų, buvo pripažinta per pastaruosius 15 metų (Olden, 1993; Olden and Guthrie, 2001).

Per pastarąjį dešimtmetį dėl technologinių naujovių iš esmės padidėjo genetinės epidemiologijos galimybės. Šiuo metu yra lengvai prieinamos laboratorijų galimybės nustatyti DNR ir archyvuoti žmogaus genomo sekų informaciją. Daug mokslinių projektų buvo skirta lėtinių ligų ir kitų sveikatos problemų tyrimui, manant, kad bus galima geriau suprasti mechanizmus, kuriais remiantis būtų galima imtis ligų prevencijos ar tam tikro gydymo (Cooper, 2003). Šiuo metu neabejojama, kad genų veikla yra modifikuojama aplinkos veiksnių, todėl yra skiriamas didelis dėmesys, siekiant surasti specifinę sąveiką tarp genų ir aplinkos. Aiškinti geno-aplinkos sąveiką atliekant tyrimus su žmonėmis kol kas yra labai sudėtinga dėl naudotų metodų skirtumo, skirtingų genų tyrimų ir palyginti nedidelės tyrimų apimties. Dėl šios priežasties, genas-aplinka sąveikos nagrinėjimas yra aktualus mokslinė ir praktinė prasme.

2. TYRIMŲ MEDŽIAGA IR METODAI

2.1. Tiriamoji populiacija ir nėštumo baigtys

Tyrimo objektai. Reprodukcinio amžiaus moterys ir nepalankios nėštumo baigtys: maža naujagimio kūno masė, mažas pagal gestacijos amžių naujagimis, neišnešioti naujagimiai, naujagimio kūno masė.

Siekiant nustatyti geriamojo vandens dezinfekcijos pašalinių produktų ir tabako dūmų įtaka nėštumo baigtims esant genetiniam polimorfizmui, Kaune buvo atliktas lizdinis atvejo-kontrolės tyrimas, kuris yra Europos Sąjungos 6-sios Bendrosios Programos projekto HiWATE (Health impacts of long-term exposure to disinfection by-products in drinking water in Europe) (Nieuwenhuijsen et al., 2009a) dalis. Lizdinio atvejo-kontrolės tyrimo objektas buvo 2007-2009 metų Kauno miesto nėščios moterys, pirmajame nėštumo trimestre apsilankiusios pas gydytoją, bei jų naujagimiai. Į tyrimą buvo įtrauktos visos nėščios Kauno mieste gyvenančios moterys, kurios sutiko dalyvauti tyrime ir pasirašė „Informuoto asmens sutikimo formą“ bei sutiko duoti biologinius kraujo mėginius.

Tiriamuoju laikotarpiu (2007-2009 m) tyrime sutiko dalyvauti ir duoti biologinius kraujo mėginius DNR tyrimams 889 besilaukiančios kaunietės, iš kurių 880 (99,0 %) pagimdė vienvaisius kūdikius, 8 (0,9 %) susilaukė dvynukų ir 1 (0,1 %) pagimdė trynius. Į tyrimą neįtraukėme daugiavaisių nėštumų. Iš viso statistinėje analizėje buvo naudojami 880 moterų ir naujagimių duomenys. Tyrimą apribojant vienvaisiais naujagimiais buvo siekiama sumažinti tyrimo rezultatų nuokrypį nuo tikrosios reikšmės.

Individualūs duomenys buvo sukaupti naudojant standartizuotą klausimyną. Į tyrimą moterys įtraukiamos pirmą kartą joms apsilankant pas gydytoją pirmajame nėštumo trimestre. Tuomet moterims užpildomas pirmasis klausimynas, atliekamas ultragarsinis tyrimas. Trečiojo trimestro pabaigoje užpildomas antrasis klausimynas ir paimamas motinos kraujas genetiniam tyrimui.

Standartizuotais klausimynais surinkti duomenys apie socialinius ir demografinius veiksnius, vandens vartojimo įpročius, rūkymą, alkoholio vartojimą, kenksmingus darbo ir gyvenamosios aplinkos veiksnius, sveikatos rodmenis, tėvo žalingus įpročius (alkoholio vartojimą ir rūkymą), kenksmingas darbo sąlygas. Naujagimio sveikatai apibūdinti iš medicinos dokumentų buvo surinkti duomenys apie kūno masę, ūgį, svorį, gestacijos amžių bei medicininius naujagimio patologijos rodmenis. Motinos, tėvo ir naujagimio duomenys atskirais įrašais buvo užkoduoti duomenų bazėje, kuri patalpinta bendroje www.birthcohorts.net duomenų bazėje.

Šis tyrimas buvo atliktas laikantis Helsinkio deklaracijos, o tyrimo protokolas buvo patvirtintas Lietuvos Bioetikos Komitete. Be to, ir iš visų tyrimo dalyvių buvo gautas raštiškas sutikimas dalyvauti tyrime.

Šiame darbe buvo nagrinėjami šie naujagimių sveikatos rodmenys:

Maža naujagimio kūno masė (MKM) tarp laiku gimusių >37 nėštumo savaitės naujagimių, kurių kūno masė mažesnė nei 2500 g. Tokie naujagimiai pagal Tarptautinę statistinę ligų ir sveikatos problemų klasifikacijos TLK-10 peržiūrą koduojami P07.1 kodu.

Per anksti gimęs naujagimis (neišnešiotas naujagimis) (NN). Tai naujagimiai, kurie gimė iki 37-osios nėštumo savaitės, kurie pagal 10-osios peržiūros Tarptautinę statistinę ligų ir sveikatos problemų klasifikaciją koduojami P07.3 kodu.

Maži pagal gestacijos amžių naujagimiai (MGA). Šių naujagimių kūno masė 10 % mažesnė už normalią, o vaisiaus dydis atitinka esamą nėštumo trukmę ir svoris yra žemiau 10-osios percentilės, atsižvelgus į gestacijos amžių ir lytį.

Gimimo svoris. Naujagimio gimimo svoris gramais.

2.2. *GSTT1* ir *GSTMI* genų polimorfizmo nustatymas molekuliniiais metodais

Pirmas etapas atliekant molekulinis genetinius tyrimus šiame darbe – DNR (dezoksiribonukleininė rūgštis) išskyrimas iš kraujo. Šiame darbe DNR buvo išskirta iš kraujo, naudojant genomines DNR valymo rinkinį SORPOclean Genomic DNA Extraction Module (UAB SORPO, Lietuva). Genetiniams tyrimams buvo naudojamas kraujas paimtas iš motinos venos.

DNR išskyrimas iš kraujo

Darbo eiga:

1. Kraujas, paimtas į mėgintuvėlį su EDTA, kad nekrešėtų ir DNR būtų apsaugota nuo degradavimo, laikomas -20°C iki bus išskiriama DNR. Siekiant gauti daugiau nei 3-15µg DNR, mikrodozatoriumi 500µl kraujo įpilame į 2 ml „Eppendorf“ tipo mėgintuvėlius ir užpilame 1,5 ml šalto distiliuoto vandens, švelniai pamaišėme 1-2 min. (kol suskils eritrocitai). Centrifuguojama (leukocitai nusodinami) 3 min. 6000xg (aparatas *MiniSpin*, *Eppendorf*, *Vokietija*). Supernantantą nupilame, o nuosėdas suspenduojame 200 µl TE buferio.
2. Į 1,5 ml „Eppendorf“ mėgintuvėlius su 200 µl paruošto ėminio pridedama 2 µl proteinazės K, 200 µl lizavimo buferio (LysSol, SORPOclean Genomic DNA Extraction Module). Mėgintuvėlis sandariai uždaromas. Ląstelių lizatas labai

- intensyviai sumaišomas „vortex“ tipo prietaisu; centrifuguojama 3000 aps./min. (800xg), 2-50 sekundes (*MiniSpin*, *Eppendorf*, Vokietija). Mišinys patalpinamas į termostatą (*ThermoStat plus*, *Eppendorf*, Vokietija), kur inkubuojamas 10 min. 58° C temperatūroje, purtant 850rp.
3. Į mėgintuvėlį išimtą iš termostato, įpilama 230 µl 96 % etanolio. Mėgintuvėlis sandariai uždaromas, turinys sumaišomas „vortex“ tipo prietaisu; vėliau centrifuguojama 3000 aps./min. (800xg), 2-3 sek. *MiniSpin* (*Eppendorf*, Vokietija).
 4. Naudojant 1 ml dozatorių mišinys supilamas į paruoštą naują kolonėlę, kuri sandariai uždaroma. Centrifuguojama kambario temperatūroje 7000 aps./min. (6000xg) *MiniSpin* (*Eppendorf*, Vokietija) 1 minutę. Surinkimo mėgintuvėlis keičiamas į naują.
 5. Ant kolonėlės filtro įpilama 500 µl plovimo buferio WB-1 (SORPOclean Genomic DNA Extraction Module). Centrifuguojama kambario temperatūroje 1 min., *MiniSpin* (*Eppendorf*, Vokietija).
 6. Surinkimo kolonėlė keičiama į naują. Jei kolonėlės filtro paviršius gelsvas, plovimas su buferiu WB-1 pakartojamas.
 7. Ant kolonėlės filtro įpilama 500 µl plovimo buferio WB-2 (SORPOclean Genomic DNA Extraction Module). Centrifuguojama kambario temperatūroje 13000 aps./min. (15700xg), 3 min., *MiniSpin* (*Eppendorf*, Vokietija).
 8. Kolonėlę perkeliame į švarų 1,5 ml „Eppendorf“ mėgintuvėlį. Ant kolonėlės filtro užpilama 100 µl Esol (SORPOclean Genomic DNA Extraction Module) buferio. Kolonėlė inkubuojama kambario temperatūroje 2 min. Centrifuguojama kambario temperatūroje 9000 aps./min. (10000xg), 1 min., *MiniSpin* (*Eppendorf*, Vokietija).
 9. Paruoštas DNR mėginys laikomas šaldytuve +4°C temperatūroje ne ilgiau kaip savaitę. Ilgesniam laikymui talpinama -20°C temperatūroje. Gauta DNR yra paruošta gausinimui.

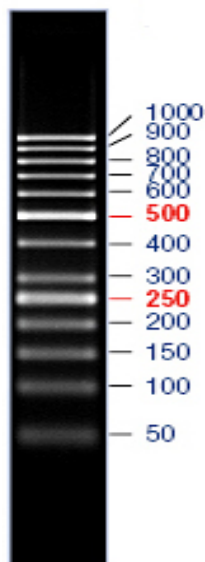
Genotipavimas. Genotipavimui buvo naudojama polimerazinė grandininė reakcija su specifiniais *GSTT1* ir *GSTM1* genų fragmentų pradmenimis; žmogaus β globino geno fragmentas buvo naudojamas kaip vidaus kontrolė (2.1 lentelė). Daugybė polimerazinė grandininė reakcija buvo atliekama remiantis Arand ir kt. (1996) rekomendacijomis.

PGR mišinio komponentai: 1xTaq buferio 2,5 µl (10x), dNTP 1 µl (25nM), MgCl₂ 1 µl (25mM), po 0,7 µl kiekvieno pradmens (20mM), 4 µl DNR, 0,3 µl Taq polimerazės, distiliuoto vandens iki 25 µl.

2.1 lentelė. Molekuliniuose tyrimuose naudojami oligonukleotidiniai pradmenys.

Tiriami genai	Pradmenų sekos (5' → 3')	PGR produkto ilgis (bp)	Šaltinis
<i>GSTT1</i>	F: 5'-TTC CTT ACT GGT CCT CAC ATC TC-3' R: 5'-TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA-3'.	480	Arand et al., 1996
<i>GSTMI</i>	F: 5'-GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG C-3' R: 5'-GTT GGG CTC AAA TAT ACG GTG G-3'	219	Arand et al., 1996
β <i>globino</i>	F: 5'-CAA CTT CAT CCA CGT TCA CC-3' R: 5'-GAA GAG CCA AGG ACA GGT AC-3'	268	Pemble et al., 1994 Arand et al., 1996

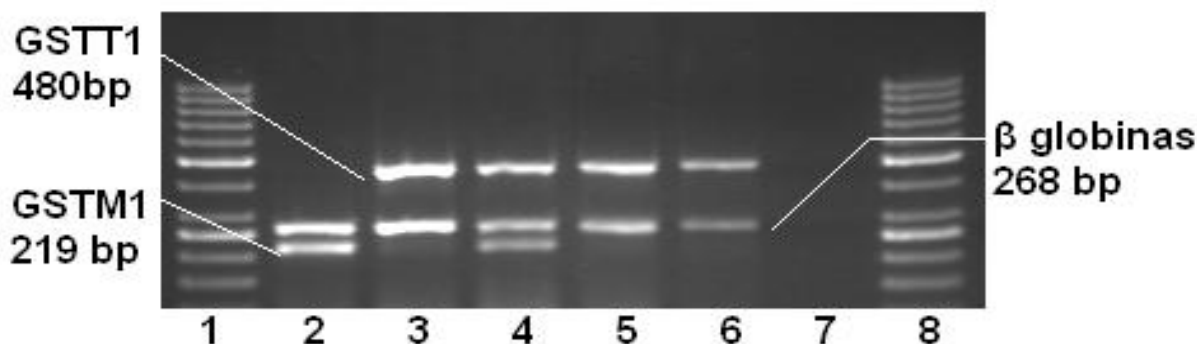
PGR režimas: pradinė denatūracija – 5 min. 94°C, toliau 30 ciklų su tokiais žingsniais: 1 min. 94°C, 1 min. 60°C, 1 min. 72°C. Paskutinis žingsnis 10 min. 72°C, saugojimas 4°C (aparatas *Mastercycler Eppendorf*, Vokietija). Pagausinti produktai frakcionuojami 2 % agarozės (Fermentas, Lietuva) gelyje 1x TBE buferyje (*Eppendorf*, Vokietija) su etidium bromido tirpalu (į 100 ml dėti 5 μ l (10mg/ml)). PGR produktai sumaišomi su 1,5 μ l 6x dažo (Fermentas, Lietuva) ir įnešami į gelį. Fragmentų ilgiui nustatyti buvo naudojamas molekulinis masių žymuo Gene Ruler 50 bp (Fermentas, Lietuva) (2.1 pav.)



2.1 pav. PGR fragmentų ilgiui nustatyti buvo naudojamas molekulinis masių žymuo Gene Ruler™ 50 bp, turintis 13 fragmentų (bp): 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 250, 200, 150, 100, 50. (elektroforezės sąlygos: 2,5 % agarozės, 1 x TBE, 5V / cm, 1 val.).

Pasibaigus elektroforezei gelis analizuojamas ir fotografuojamas ultravioletinėje šviesoje (UV Transilluminator, Herolab, Vokietija). *GSTMI* ir *GSTT1* genų polimorfizmas buvo

koduojamas kaip funkcionalus alelis (*GSTM1-1* ir *GSTT1-1*) ir nefunkcionalus alelis (*GSTM1-0* ir *GSTT1-0*) (2.2 pav.).



2.2 pav. PGR amplifikacijos rezultatų elektroforegrama. 1 ir 8 takeliai – 50 bp molekulinis žymuo; 7 – kontrolė; 2- individas turintis *GSTM1-1* funkcionalų alelį ir *GSTT1-0* nefunkcionalų alelį; 3,5,6 – individas turintis *GSTT1-1* funkcionalų alelį ir *GSTM1-0* nefunkcionalų alelį; 4 – individas turintis abu *GSTT1-1* ir *GSTM1-1* funkcionalius alelius.

2.3. Ekspozicijos nustatymas

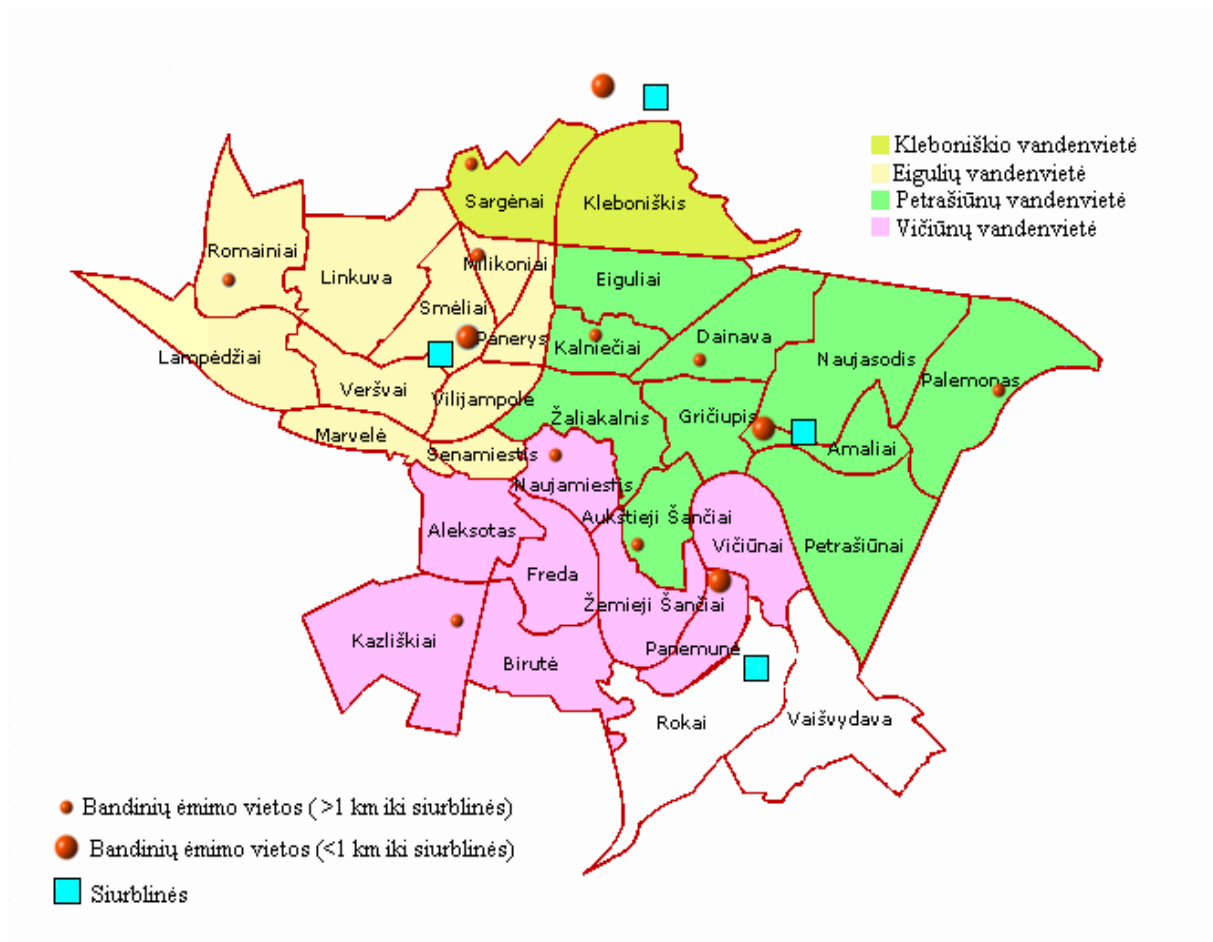
Vandens bandinių surinkimas THM analizei. Kauno miesto gyventojai požeminiu (gruntiniu) geriamuoju vandeniu aprūpinami iš Eigulių, Kleboniškių, Vičiūnų ir Petrašiūnų vandenviečių. Bendras vandentiekio sistemos vamzdyno ilgis yra 1100 km. Trihalometanų koncentracijas geriamajame vandenyje tirti keturiose Kauno vandens tiekimo įmonių tinkluose buvo pasirinkta 12 taškų (2.3 pav.). Vandens bandiniai buvo imami iš čiaupo trijose vandentiekio sistemos vietose: arti vandens dezinfekavimo rezervuaro, 5–10 km nuotolyje ir tinklo pabaigoje. Geriamojo vandens bandiniai buvo imami 4 kartus metuose (žiema, pavasarį, vasarą ir rudenį).

Geriamojo vandens bandinių ėmimo eiga:

- Bandinių ėmimui naudojami 40 ml gintaro spalvos stikliniai buteliukai su propileno užsukamais dangteliais ir PTFE padengta silicio dioksido pertvara.
- Buteliukai išplaunami su dezinfekuojančiomis priemonėmis, po to išskalaujami keletą kartų: tekančiu čiaupo vandeniu, ultra švariu vandeniu ir acetonu. Dangteliai plaunami taip pat kaip buteliukai, išskyrus acetoną. Tada buteliukai patalpinami į termostatą 2 valandoms esant 150°C temperatūrai. Dangteliai džiovinami kambario temperatūroje.
- Prieš pripildant buteliukus vandeniu naudojami konservantai. Dezinfekcijos pašalinių produktų konservavimui naudojamas natrio sulfitas, o haloacetatinių rūgščių konservavimui naudojamas amonio chloridas.
- Čiaupo vanduo leidžiamas 5 min. ir tik tada buteliukas kruopščiai užpildomas vandeniu, kad išvengtų oro burbulų ir uždarytas dangteliu. Bandinių rinkimo metu matuojama vandens temperatūra ir pH.

- Buteliukai su vandens mėginiais saugomi tamsoje, esant 4°C temperatūrai.
- Vandens mėginiai siunčiami į Aegeano universitetą (Graikija) chemijos laboratoriją.

Iš viso buvo paimti 85 bandiniai tyrimams. Tyrimai buvo atlikti akredituotoje Aegeano universiteto (Graikija) chemijos laboratorijoje, naudojant dujų chromatografiją su elektronu gaudykle (Nikolaou et al. 2005). Buvo tiriami tokie trihalometanai (THM): chloroformas (TCM), bromoformas (TBM), bromodichlormetanas (BDCM), dibromochlormetanas (DBCM).



2.3 pav. Kauno vandenvietės, vandentiekio stotys ir joms priklausantys Kauno mikrorajonai

Trihalometanų ekspozicijos nustatymas. Moterų ekspozicijai į THM nustatyti naudojome motinos gyvenamosios vietos adresą, 4 Kauno miestą aptarnaujančių vandenviečių tiekiamo vandens kokybę ir individualius duomenis apie vidutinį suvartojamo vandens kiekį bei maudymosi trukmę. Suminė THM ekspozicija apskaičiuota įvertinus THM koncentraciją motinos gyvenamajame rajone, iš čiaupo išgerto vandens kiekį, maudymosi trukmę ir dažnį bei absorbcijos koeficientus.

THM patekimas į organizmą buvo skaičiuojamas kiekvienam iš keturių trihalometanų (chloroformui, bromodichlormetanui, dibromochlormetanui bei bromoformui) atskirai, naudojant specifinius patekimo faktorius (Villanueva, 2006), atsižvelgiant koku būdu pateko minėti junginiai: geriant vandentiekio vandenį: chloroformui – 0,00490196; brominuotiems THM – 0,0011848; maudantis vonioje: chloroformui – 0,001320755; brominuotiems THM – 0,00129571; maudantis duše: chloroformui – 0,001320755; brominuotiems THM – 0,00129571.

Vidinei THM dozei ($\mu\text{g}/\text{d}$) nustatyti naudojome motinos gyvenamajai vietai priskirtas vidutines metines THM koncentracijas, kiekvienos tyrimo dalyvės klausimynais surinktus duomenis apie vidutiniškai per parą iš čiaupo išgerto vandens (šalto ir virinto) kiekį (L/diena) ir vidutinę maudymosi (duše, vonioje) trukmę ($\text{min}/\text{savaitei}$) bei THM absorbcijos koeficientus (Backer, 2000; Lynberg 2001; Whitaker 2003; Sawitz et al., 2006).

Buvo apskaičiuota vidutinė THM koncentracija geriamajame vandenyje, ketvirčiui per visą nėštumo laikotarpį ir naudojant motinos adresą ekspozicija buvo priskirta kiekvienai moteriai.

Kiekvieno dalyvio adresas ir gyvenamosios vietos THM koncentracija ir vandens vartojimo duomenys buvo sujungti, kad įvertinti paros individualią THM dozę geriant vandenį. Klausimynais buvo surinkti duomenys kiek puodelių ar stiklinių vandens iš čiaupo suvartoja per dieną, įskaitant ir karštus (kava/arbata) gėrimus pagamintus iš vandens iš čiaupo. Remiantis šia informacija, kiekvienai tyrimo dalyvei apskaičiavome per dieną išgerto šalto ir karšto vandens kiekį. Sujungus gyvenamosios vietos THM koncentracijos lygį ($\mu\text{g}/\text{L}$), išgertą kiekį vandens (L/diena) ir absorbcijos koeficientą 0,00490 kaitinant vandenį, buvo apskaičiuota vidinė dozė išreikšta mikrogramais per dieną ($\mu\text{g}/\text{diena}$) (Whitaker et al. 2003).

Vidinės dozės apskaičiavimo algoritmas pagal išgertą vandens kiekį:

chloroformo konc. (mg/L) \times vandens suvartojimas(l/diena) \times 0,00490196 $\text{mg}/\text{mg}/\text{L}$;

brominuotų THM konc. (mg/L) \times vandens suvartojimas(l/diena) \times 0,0011848 $\text{mg}/\text{mg}/\text{L}$.

Naudojusioms vandenį iš butelių buvo priskirtas nulinis THM koncentracijos lygis, kadangi pilstant geriamąjį vandenį į butelius nėra naudojamas chloras ar ozonas.

Trihalometanų absorbcija per odą ir kvėpuojant apskaičiuota, atsižvelgiant į maudymosi duše ir vonioje trukmę.

Kiekvienai mamai buvo paskaičiuotas THM gautos vidinės dozės vidurkis ($\mu\text{g}/\text{diena}$) viso nėštumo metu ir pagal nėštumo trimestrus atskirai. Tam buvo daugintas gyvenamosios vietos THM koncentracijos lygis ($\mu\text{g}/\text{L}$) ir maudymosi duše ar vonioje trukmė (min/diena) bei THM

įsisavinimo koeficientai. Koeficientai buvo apskaičiuoti pagal THM koncentraciją kraujyje praėjus 10 min. po ekspozicijos: išgėrus 1L vandens, maudantis 10 min. duše, ir 10 min. vonioje) (Backer et al. 2000; Lynberg et al. 2001).

Vidinės dozės apskaičiavimo algoritmas pagal maudymosi duše ir vonioje trukmę:

min./dieną maudymasis duše × mg/L chloroformo vandenyje × 0,001536261 mg/min./mg/L,
min./dieną maudymasis duše × mg/L brominuoti THM vandenyje × 0,001352065 mg/min./mg/L,
min./dieną maudymasis vonioje × mg/L chloroformo vandenyje × 0,001320755 mg/min./mg/L,
min./dieną maudymasis vonioje × mg/L brominuoti THM vandenyje × 0,00129571 mg/min./mg/L

Tabako dūmų ekspozicijos nustatymas. Motinoms buvo pateikti klausimai apie rūkymą, surūkytų cigarečių skaičių per dieną iki nėštumo ir nėštumo metu. Į rūkančiųjų grupę priskyrėme moteris, kurios surūkė bent vieną cigaretę per dieną nėštumo metu.

2.4. Statistinė analizė

Vertinant įvairių veiksnių ryšį su naujagimių sveikatos riziką į tyrimą buvo įtraukti tik vienvaisiai naujagimiai. Į tyrimą neįtraukti daugiavaisiai nėštumai ir negyvagimiai, taip pat naujagimiai, kurių kūno masė viršijo 4500g. Duomenų analizei naujagimiai buvo suskirstyti į dvi grupes atvejų ir kontrolinę (lyginamąją). Atvejų grupę sudarė mažos kūno masės naujagimiai <2500 g (kontrolinė grupė - ≥ 2500 g); per anksti gimę naujagimiai (neišnešioti naujagimiai) gimę iki 37 nėštumo savaitės (kontrolinė grupė - laiku gimę naujagimiai po 37 pilnų nėštumo savaičių); maži pagal gestacijos amžių naujagimiai, kurių kūno masė 10 % mažesnė už standartinę, o vaisiaus dydis atitinka esamą nėštumo trukmę ir svoris yra žemiau 10-osios percentilės, atsižvelgus į gestacijos amžių ir lytį.

Nėštumo trimestrai buvo skirstomi pagal nėštumo trukmę dienomis: pirmas nėštumo trimestras 1-86 dienos, antrasis – 87-172 dienos, trečiasis daugiau nei 173 dienos.

Analizuojant nepalankių nėštumo baigčių rizikos veiksnius motinos buvo suskirstytos į grupes pagal amžių (jaunesnės kaip 20 metų, 20-29 metų ir 30 metų bei vyresnės), pagal išsimokslinimą (pagrindinis, vidurinis, aukštasis), pagal šeiminę padėtį (ištekėjusios, neištekėjusios), pagal ekspozicijos zonas (gyvenančios Petrašiūnų, ir kitų vandenviečių aptarnavimo zonose), alkoholio vartojimas nėštumo metu (vartojo, nevartojo), rūkymą nėštumo metu (rūkė, nerūkė), kūno masės indeksą (25 < normalus, 25-30 viršsvoris, ≥30 nutukimas), pagal *GSTT1* genotipą (*GSTT1-1*, *GSTT1-0*) ir *GSTM1* genotipą (*GSTM1-1*, *GSTM1-0*).

Siekiant nustatyti THM geriamajame vandenyje poveikį nepalankioms nėštumo baigtims, esant genetiniam polimorfizmui, motinos pagal gautą vidinę dozę buvo suskirstytos į tokias grupes: THM vidinė dozė (gµ/l) mažiau medianos, daugiau medianos; gauta dozė viso nėštumo metu ir dozė atskirais nėštumo trimestrais.

Pagal genotipus buvo analizuotos tokios grupės: *GSTT1-1*, *GSTMI-0*; *GSTT1-1*, *GSTMI-1*; *GSTT1-0*, *GSTMI-0*; *GSTT1-0*, *GSTMI-1*.

Ryšys tarp THM vidinės dozės ir nepalankios nėštumo baigties rizikos buvo tirtas naudojant daugiaveiksnią logistinę regresiją, kontroliuojant ryšį iškreipiančiuosius veiksnius. THM vidinė dozė buvo naudota kaip kokybinis (< medianos ir > medianos), ir kaip tolydusis kintamasis. Potencialiems ryšį iškreipiantiems veiksniams išaiškinti buvo apskaičiuotas χ^2 kriterijus ir jo p reikšmė bei galimybių santykis (GS). Šis rodmuo palygina rizikos veiksnio veikiamų ir rizikos veiksnio neveikiamų asmenų galimybę turėti tam tikrą požymį. Skaičiuojant GS pasikliautinąjį intervalą pasirinktas 0,95 pasikliautinasis lygmuo (p). Potencialiems ryšį iškreipiantiems veiksniams nustatyti buvo palyginta nepalankių nėštumo baigčių riziką didinančių veiksnių paplitimas tarp motinų, priskirtų į skirtingos ekspozicijos grupes. Visi veiksniai, netolygiai pasiskirstę ekspozicijos zonose, buvo laikomi ryšį iškreipiančiais veiksniais ir buvo įtraukti į daugiaveiksnią logistinę regresijos modelį. Siekiant nustatyti ryšį iškreipiančiuosius veiksnius, tiriant mažos kūno masės, mažo naujagimio gestacinio amžiaus ir neišnešiotų naujagimių riziką, buvo palygintas įvairių veiksnių pasiskirstymas priklausomai nuo motinos charakteristikų, kurios galėjo turėti įtakos nepalankiai nėštumo baigčiai. Buvo nagrinėjama motinos amžiaus grupės (<20; 20-29; ≥ 30 m.), šeiminė padėtis (ištekėjusi; neištekėjusi), rūkymas (rūko; nerūko), alkoholio vartojimas nėštumo metu (nevartojo; vartojo), kraujo spaudimas (<140/80 mm/Hg; ≥140 or ≥ 90 mm/Hg), tautybė (lietuvis; kitos tautybės), išsilavinimas (pagrindinis, vidurinis, aukštasis), buvę gimdymai (nebuvo; buvo), kūno masės indeksas (25< normalus; 25-30 viršsvoris; ≥30 nutukimas), kenksmingas darbas nėštumo metu (ne; taip), lėtinės motinos ligos (ne; taip), buvęs neišnešiotas naujagimis (ne; taip), ekspozicijos zona pagal vandenvietę (Petrašiūnai; kitos), socialinė padėtis (aukšta; vidutinė; žema), tėvo rūkymas (ne; taip), kūdikio lytis (berniukas; mergaitė), *GSTT1* genotipas (*GSTT1-1*; *GSTT1-0*), *GSTMI* genotipas (*GSTMI-1*; *GSTMI-0*), THM ekspozicija (vidinė dozė µg/dieną) (daugiau medianos; mažiau medianos).

Analizuojant trihalometanų vidinės dozės poveikį nepalankių nėštumo baigčių rizikai, buvo naudojami 682 motinų, gyvenusių duotuoju adresu ne mažiau nei 1 metus, duomenys. Kadangi didelis gimimo svoris (>4500 g) sietinas su nepalankia motinos sveikatos būkle, buvo naudojami ≤4500 g sveriančių naujagimių duomenys. Ryšį iškreipiantys veiksniai mažos kūno

masės (MKM), mažo naujagimių gestacinio amžiaus (MGA) ir neišnešiotų naujagimių (NN) rizikai, nagrinėjamojoje populiacijoje pateikti 3.7 lentelėje.

Tikrinant statistines hipotezes buvo pasirinktas 0,05 reikšmingumo lygmuo.

Trihalometanų poveikis nepalankioms nėštumo baigtims buvo analizuojamas dviem etapais:

1) įvertintas grubus efektas, kiekvieną veiksni įtraukiant į vienaveiksnės regresijos modelį atskirai;

2) įvertintas sustandartintas THM poveikis, į regresijos modelį įtraukus potencialius ryši iškreipiančiuosius veiksnius: mažos kūno masės naujagimių rizikai nustatyti į daugiaveiksnės logistinės regresijos modelį įtraukta motinos šeiminė padėtis, gestacijos amžiaus kvadratas, motinos išsilavinimas, motinos rūkymas, alkoholio vartojimas, kūno masės indeksas, kraujo spaudimas, buvęs neišnešiotas naujagimis, vaiko lytis, vaiko gimimo metai ir tėvo rūkymas; mažų pagal gestacijos amžių naujagimių rizikai nustatyti į daugiaveiksnės logistinės regresijos modelį įtraukta motinos šeiminė padėtis, motinos išsilavinimas, motinos rūkymas, kūno masės indeksas, vaiko gimimo metai; neišnešiotų naujagimių rizikai nustatyti į daugiaveiksnės logistinės regresijos modelį įtraukta motinos šeiminė padėtis, motinos rūkymas, kūno masės indeksas, alkoholio vartojimas, motinos išsilavinimas, vaiko gimimo metai.

Ryšys tarp rūkymo ir naujagimio gimimo svorio buvo skaičiuojamas naudojant tiesinės regresijos modelį. Į šį modelį rūkymas buvo įtraukiamas kaip dvinaris kintamasis. *GSTT1* ir *GSTM1* genotipo įtakai nustatyti skaičiuota tarpusavio sąveika tarp genotipo ir nepalankaus aplinkos veiksnio (motinos rūkymo, padidintos THM ekspozicijos).

Duomenų analizei buvo naudojama SPSS 18.0 programa.

3. TYRIMŲ REZULTATAI

3.1. Moterų charakteristikos ir individualios ekspozicijos THM tyrimo rezultatai

3.1.1. Tirtų moterų ir jų naujagimių charakteristika

Individualūs Kauno nėščių moterų apklausos duomenys apibendrinti 3.1 lentelėje. Moterų pasiskirstymas pagal amžiaus grupes iš esmės nesiskyrė, daugiausia (36,1 %) Kauno gimdyvių buvo 20-29 metų amžiaus, 19 metų ir jaunesnės sudarė 29,3 %, o 30 metų ir vyresnės – 34,5 %.

3.1 lentelė. Kauno nėščiųjų kohortos charakteristika

Charakteristika	Sk.	Proc.
Amžiaus grupės		
< 20 m.	258	29,3
20-29 m.	318	36,1
≥ 30 m.	304	34,5
Tautybė		
Lietuvės	850	96,6
Kitos	30	3,4
Išsimokslinimas		
Pradinis	16	1,8
Pagrindinis	69	7,8
Vidurinis	256	29,1
Aukštesnysis	122	13,9
Aukštasis	417	47,4
Šeimos padėtis		
Ištekėjusi	671	76,3
Neištekėjusi	165	18,8
Kita	44	4,9
Socialinė padėtis		
Vadovaujanti darbuotoja	126	14,3
Tarnautoja	334	38,0
Įmonės savininkė	11	1,3
Namų šeimininkė	68	7,7
Darbininkė	262	29,8
Studentė	62	7,0
Bedarbė	17	1,9
Aptarnaujanti vandenvietė		
Petrašiūnai	459	52,2
Vičiūnai	244	27,7
Eiguliai	145	16,5
Kleboniškis	32	3,6
Gyvena šiuo adresu		
Iki 1 m.	188	21,4
2-4 m.	296	33,6
5-9 m.	166	18,9
10 m. ir daugiau	230	26,1

Didžiąją Kauno gimdyvių dalį sudarė lietuvės (96,6 %), o kitų tautybių moterys – 3,4 %. Tokia etniniu-kultūrinio požiūriu harmoninga grupė padeda išvengti trukdančių ryši įvertinti veiksmų įtakos dėl nacionalinių skirtumų.

Nuolat duotuoju adresu iki 1 metų gyveno 21,4 %, 2-4 metus apie 33,6 %, 5-9 metus – apie 19 %, 10 metų ir ilgiau 26,1 %. Taigi, 80 % moterų iki koncepcijos ir nėštumo metu buvo nuolat veikiamos tų pačių gyvenamojo mikrorajono aplinkos veiksmų ir nekito vandentiekio sistema tiekiamo geriamojo vandens šaltinis.

Pagal gyvenamąjį mikrorajoną aptarnaujančias vandenvietes gimdyvės pasiskirstė taip: 52,2 % Petrašiūnų vandenvietė, 27,7 % – Vičiūnų, 16,5 % – Eigulių, ir 3,6 % Kleboniščio. Tokiam netolygiam pasiskirstymui turėjo įtakos vandenviečių aptarnaujamų teritorijų dydis ir gyventojų tankis.

Pagal šeiminę padėtį dauguma (76,3 %) moterų buvo ištekėjusios, netekėjusios moterys sudarė 18,8 %.

Beveik pusė apklaustųjų turėjo aukštąjį išsilavinimą (47,4 %), 13,9 % – aukštesnįjį, 29,1 % – vidurinį, 7,8 % - pagrindinį ir 1,8 % – pradinį.

Pagal socialinę padėtį moterys buvo pasiskirstę taip: didžiausia dalis (38,0 %) buvo tarnautojų, darbininkių – 29,8 %, vadovaujančių darbuotojų – 14,3 %, įmonės savininkių – 1,3 %, namų šeimininkių – 7,7 %, studentų – 7,0 %, o bedarbės sudarė 1,9 %.

Tiriamoje populiacijoje mažos kūno masės naujagimių buvo 9,1 %; maži pagal gestacijos amžių naujagimiai sudarė 14,9 %; per anksti gimusių (neišnešiotų) naujagimių buvo 12,4 %. Vidutinis naujagimių svoris siekė 3323,3 g, o vidutinis gestacijos amžius buvo 38,82 sav. (3.2 lent.).

3.2 lentelė Naujagimių charakteristika (N=880)

Nagrinėjamos nėštumo baigtys	TKL-10	
Mažos kūno masės naujagimiai (MKM); N (%)	P07.1	81 (9,1)
Maži pagal gestacijos amžių naujagimiai (MGA); N (%)	P05.0	131 (14,9)
Per anksti gimęs naujagimis (neišnešiotas) (NN); N (%)	P07.3(2)	109 (12,4)
Gimimo svoris (GS); g (SD)		3323,78 (652,18)
Vidutinis gestacijos amžius (GA); sav (SD)		38,82 (2,52)

3.1.2. Individualios ekspozicijos THM tyrimo rezultatai

Tyrimo dalyvių vandens vartojimo įpročiai

Siekiant įvertinti nėščių moterų suminės THM vidinės dozės dydį, buvo apskaičiuotas vidutinis bendras suvartojamo vandens kiekis litrais per dieną (3.3 lent.). Įtrauktas išgertas

vanduo iš čiaupo, arbata, kava, kiti gėrimai su vandeniu iš čiaupo. Be to, buvo apskaičiuota vidutinė maudymosi (vonioje ir po dušu) trukmė (3.4 lent.).

Viso išgeriamo vandens kiekio vidurkis litrais per dieną svyravo nuo 0,2 iki 8,2 litro. Viso išgeriamo šalto vandens iš čiaupo suvartojamo kiekio vidurkis litrais per dieną svyravo nuo 0,2 iki 5,2 L; iš butelių - nuo 0,2 iki 8,0 L; arbatos - nuo 0,1 iki 2,0 L; kavos - nuo 0,1 iki 1,0 L; kitų gėrimų iš čiaupo - nuo 0,2 iki 2,4 L. Vidutiniškai išgeriamo vandens iš čiaupo kiekis buvo 0,83 L, virinto vandens – 0,85 litrai per dieną.

3.3 lentelė Kauno kohortos dalyvių vidutinis išgertas vanduo (litrais) per dieną

Vidutinis vandens vartojimas (litrais/dieną)	Min.	Max.	Vidurkis	SD
Vandens vartojimas iš čiaupo (60,4%)^a				
Namuose	0	4,0	0,66	0,49
Darbe	0	2,0	0,10	0,25
Kitur	0	1,4	0,03	0,11
Bendras	0,2	5,2	0,79	0,59
Vandens vartojimas iš butelių (97,3%)^a				
Namuose	0	4,0	0,66	0,55
Darbe	0	3,0	0,37	0,40
Kitur	0	3,0	0,06	0,18
Bendras	0,2	8,0	1,09	0,74
Arbatos vartojimas (100%)^a				
Namuose	0	1,6	0,20	0,11
Darbe	0	1,0	0,11	0,12
Kitur	0	0,4	0,02	0,06
Bendras	0,1	2,0	0,33	0,22
Kavos vartojimas (80,0%)^a				
Namuose	0	0,7	0,11	0,06
Darbe	0	0,7	0,06	0,08
Kitur	0	0,6	0,01	0,04
Bendras	0,1	1,0	0,18	0,11
Kitų gėrimų su vandeniu iš čiaupo vartojimas (15,4%)^a				
Namuose	0	2,0	0,39	0,36
Darbe	0	1,6	0,07	0,16
Kitur	0	2,0	0,06	0,16
Bendras	0,2	2,4	0,53	0,41
Bendras vandens vartojimas iš čiaupo (70,7%)	0,2	5,2	0,83	0,61
Bendras virinto vandens vartojimas (100%)	0,2	4,0	0,85	0,46

^a0% vartojusiųjų dalis nuo visų moterų.

Siekiant įvertinti THM ekspoziciją gaunamą maudantis, buvo apskaičiuotas maudymosi trukmės vidurkis minutėmis per savaitę. Vidutinė maudymosi trukmė svyravo nuo 57,19 iki 92,40 minučių per savaitę (3.4 lent.). Vidutinė maudymosi duše trukmė buvo 92,40 min/sav.; vidutinė maudymosi vonioje trukmė buvo - 57,19 min/sav. Moterų kurios maudėsi ir duše ir vonioje vidutinė maudymosi duše trukmė buvo 84,75 min/sav, o vidutinė maudymosi vonioje trukmė buvo - 52,98 min/sav.

3.4 lentelė. Moterų maudymosi dažnis ir trukmė nęštumo metu

Vandens procedūrų įpročiai	Min	Max	Vidurkis	SD
Dušas (96.0%)^a				
Kartai per savaitę	1	21	6,49	3,20
Trukmė (min)	2	90	15,25	7,86
Laikas (min/savaitę)	4	420	92,40	56,75
Vonia (41.4%)^a				
Kartai per savaitę	1	14	1,78	1,38
Trukmė (min)	1	120	33,48	17,18
Laikas (min/savaitę)	7	360	57,19	48,61
Dušas & Vonia (37.5%)^a				
Dušas (37.5%)^a				
Kartai/savaitę	1	21	6,25	3,00
Laikas (min)	2	60	14,25	7,20
Trukmė (min/savaitę)	4	420	84,75	53,40
Vonia (37.5%)^a				
Kartai/savaitę	1	14	1,61	1,16
Trukmė (min)	5	120	33,71	16,74
Trukmė (min/savaitę)	7	360	52,98	43,41
Baseinas (8.6%)^a				
Kartai/savaitę	1	8	1,77	0,96
Trukmė (min)	1	120	50,62	23,52
Laikas (min/savaitę)	1	600	88,86	65,66

^a% dalis nuo visų moterų

Trihalometanų koncentracija geriamajame vandenyje

Apaskaičiavus metinius THM koncentracijos vidurkius kiekvienai Kauno miestą aptarnaujančiai vandenvietei, vidutinė THM koncentracija vandenvietėse svyravo nuo 1,3 µg/L iki 21,9 µg/L. Priklausomai nuo vidutinio suminio THM koncentracijos lygio vandenvietės priskirtos į: mažos THM koncentracijos grupę (Vičiūnų, Eigulių ir Kleboniško vandenvietės) ir didelės THM koncentracijos grupę (Petrašiūnų) (3.5 lent.).

THM koncentracijų vidurkiai skirtingais metų sezonais nedaug kito: pavasarį - 8,5 µg/L, vasarą - 9,9 µg/L, rudenį- 11,1 µg/L ir žiemą - 10,9 µg/L, lyginant su bendrai per visą tyrimo laikotarpį apskaičiuota THM koncentracija (9,8 µg/L). Trihalometanų koncentracijos vidurkis 2008 m. buvo mažiausias (6,2 µg/L). Tam turėjo įtakos kovo mėnesį prarasti bandinių rezultatai, todėl buvo įskaityta 0 koncentracija.

Chloroformas sudarė apie 80 % bendros suminės trihalometanų koncentracijos vidurkio. Brominuotų trihalometanų koncentracija buvo mažesnė: dibromochlormetano buvo aptinkta nuo 0,06 iki 0,5 µg/L ir bromodichlormetano nuo 0,3 iki 3,6 µg/L. Bromoformo geriamajame vandenyje neaptikta, arba jo koncentracija vandenyje buvo žemiau aptikimo ribos.

3.5 lentelė. Vidutinė trihalometanų koncentracija (µg/L) 2007-2009 metais

Vandens bandiniai	THM ^c Vidurkis (SD ^d)	Chloroformas Vidurkis (SD)	DBCM Vidurkis (SD)	BDCM Vidurkis (SD)
Bandinio ėmimo vieta				
Vidutinė THM koncentracija	9,8 (12,4)	7,8 (10,2)	0,3 (0,5)	1,7 (2,2)
Maža THM koncentracija ^a	1,3 (1,2)	0,9 (1,0)	0,1 (0,2)	0,3 (0,5)
Didelė THM koncentracija ^b	21,9 (10,9)	17,7 (9,0)	0,5 (0,6)	3,6 (2,1)
Metai				
2007	10,3 (13,5)	8,7 (12,0)	0 (0) ^e	1,5 (1,6)
Maža THM koncentracija ^a	0,9 (1,3)	0,39 (1,0)	0 (0)	0,6 (0,5)
Didelė THM koncentracija ^b	24,2 (11,0)	21,3 (9,6)	0 (0)	2,9 (1,7)
2008	6,2 (10,2)	4,4 (7,5)	0,3 (0,5)	1,5 (2,4)
Maža THM koncentracija ^a	1,5 (1,1)	0,9 (0,6)	0,2 (0,3)	0,5 (0,5)
Didelė THM koncentracija ^b	12,7 (13,5)	9,3 (9,8)	0,6 (0,6)	2,8 (3,3)
2009	11,8 (12,8)	9,5 (10,0)	0,4 (0,5)	1,9 (2,3)
Maža THM koncentracija ^a	1,3 (1,1)	1,3 (1,0)	0,1 (0,2)	0,1 (0,2)
Didelė THM koncentracija ^b	26,5 (2,9)	21,0 (2,3)	0,9 (0,4)	4,6 (0,5)
Sezonai				
Pavasaris	8,5 (12,1)	6,8 (9,7)	0,3 (0,4)	1,4 (2,1)
Maža THM koncentracija ^a	1,4 (1,3)	1,2 (1,1)	0,1 (0,3)	0,2 (0,4)
Didelė THM koncentracija ^b	18,3 (13,6)	14,7 (10,9)	0,5 (0,5)	3,1 (2,3)
Vasara	9,9 (12,7)	8,3 (11,3)	0 (0)	1,6 (1,7)
Maža THM koncentracija ^a	1,0 (1,4)	0,4 (1,0)	0 (0)	0,7 (0,5)
Didelė THM koncentracija ^b	24,1 (8,3)	21,0 (7,0)	0 (0)	3,1 (2,0)
Ruduo	11,1 (13,4)	8,8 (11,1)	0,2 (0,5)	2,0 (2,4)
Maža THM koncentracija ^a	1,2 (1,1)	0,8 (0,9)	0 (0)	0,4 (0,5)
Didelė THM koncentracija ^b	24,8 (9,7)	20,1 (8,6)	0,6 (0,6)	4,2 (2,4)
Žiema	10,9 (12,1)	8,4 (9,3)	0,5 (0,6)	1,9 (9,3)
Maža THM koncentracija ^a	1,1 (1,0)	0,9 (0,6)	0,1 (0,3)	0,1 (0,3)
Didelė THM koncentracija ^b	24,5 (1,4)	18,9 (1,2)	1,1 (0,1)	4,5 (0,2)

^aVičiūnai, Eiguliai, Kleboniskis. ^bPetrašiūnai.

^cTHM – trihalometanų suma (TCM -chloroformas, DBCM-dibromochlormetanas, ir BDCM-bromodichlormetanas).

^dSD = standartinis nuokrypis.

^e0 = žemiau aptikimo ribos.

Vidutinė paros vidinė trihalometanų dozė.

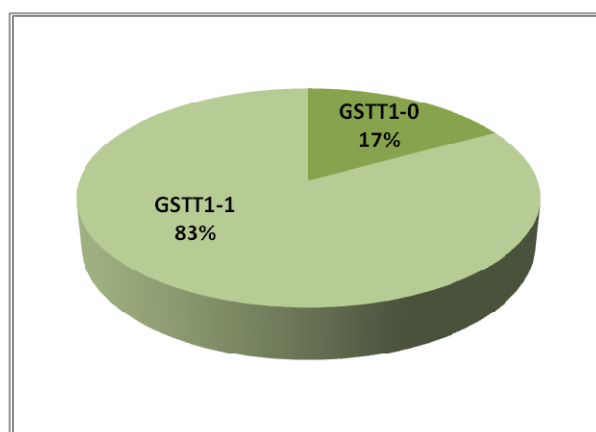
Apskaičiuota vidutinė visų THM vidinė dozė viso nėštumo metu svyravo tarp 0,0025 ir 2,40 µg/d (mediana–0,173); chloroformo 0,0013–2,13 µg/d (mediana–0,142); BDCM (bromodichlormetanas) 0,0001–0,34 µg/d (mediana–0,028), o DBCM (dibromochlormetanas) 0–0,064 µg/d (mediana–0,003). Atskirais nėštumo trimestrais paskaičiuota individuali THM vidinė dozė pateikta 3.6 lentelėje.

3.6 lentelė. Vidutinė THM individuali moterų vidinė dozė ($\mu\text{g/d}$) THM viso nėštumo metu ir atskirais nėštumo trimestrais

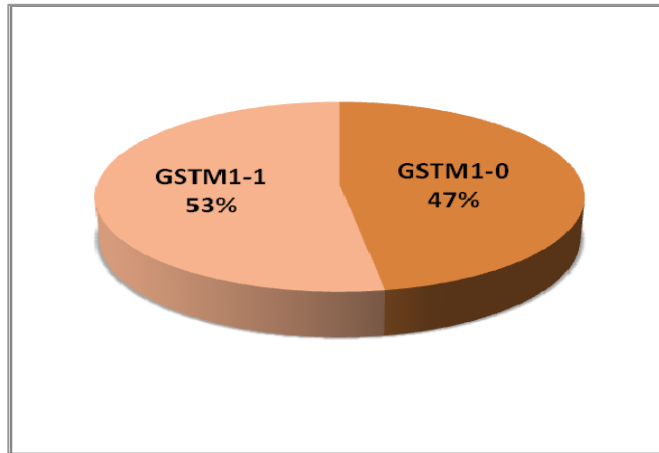
	Min	Max	Mediana	SD
THM				
Visas nėštumas	0,0025	2,400	0,1733	0,3050
Pirmas trimestras	0,0025	2,6231	0,1666	0,3169
Antras trimestras	0,0025	2,4079	0,1645	0,3090
Trečias trimestras	0,0025	2,5142	0,1630	0,3134
Chloroformas				
Visas nėštumas	0,0013	2,1300	0,1424	0,2619
Pirmas trimestras	0,0013	2,3317	0,1360	0,2808
Antras trimestras	0,0013	2,1328	0,1333	0,2690
Trečias trimestras	0,0013	2,1328	0,1298	0,2660
BDCM				
Visas nėštumas	0,0001	0,3400	0,0280	0,0409
Pirmas trimestras	0,0001	0,3244	0,0276	0,0382
Antras trimestras	0,0001	0,3728	0,0279	0,0407
Trečias trimestras	0,0001	0,3777	0,0283	0,0450
DBCM				
Visas nėštumas	0,0000	0,0640	0,0026	0,0073
Pirmas trimestras	0,0000	0,0630	0,0012	0,0067
Antras trimestras	0,0000	0,0710	0,0021	0,0077
Trečias trimestras	0,0000	0,0719	0,0033	0,0087

3.2. Lietuvos reprodukcinio amžiaus moterų GST polimorfizmas

Buvo nustatytas *GSTT1-0* ir *GSTMI-0* (neaktyvaus) genotipo paplitimas tarp Lietuvos reprodukcinio amžiaus moterų. *GSTT1-0* genotipas sudarė 17 %, *GSTT1-1* genotipas – 83 % (3.1 pav.). *GSTMI-0* ir *GSTMI-1* genotipų pasiskirstymas buvo 47,4 % ir 52,6 %, atitinkamai (3.2 pav.).

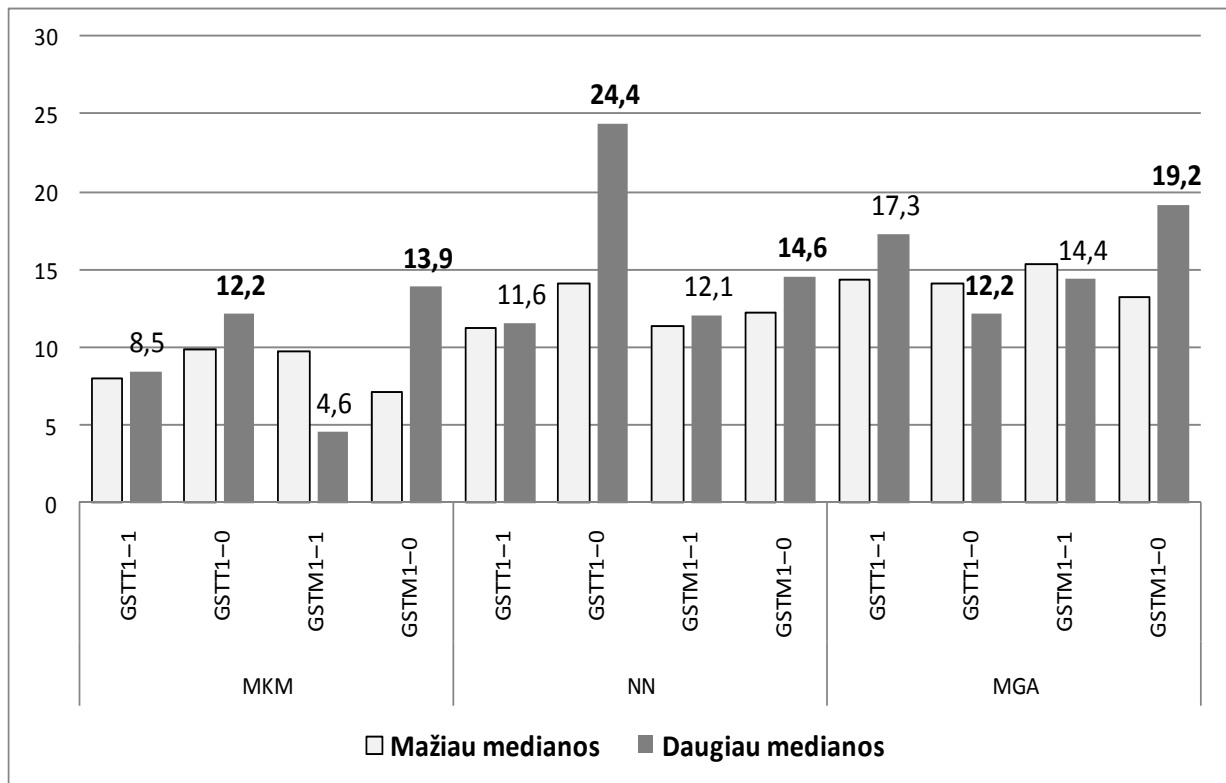


3.1 pav. *GSTT1* genotipų paplitimas (%) tarp Lietuvos reprodukcinio amžiaus moterų



3.2 pav. *GSTM1* genotipų paplitimas (%) tarp Lietuvos reprodukcinio amžiaus moterų

Motinių genotipų paplitimas pagal THM vidinės dozės medianą (mažiau medianos/daugiau medianos) ir nėštumo baigtis pavaizduota paveiksle 3.3 paveiksle.



3.3 pav. Motinių genotipų paplitimas pagal viso nėštumo THM vidinės dozės medianą ir nėštumo baigtis.

Esant *GSTT1-0* genotipui ir viso nėštumo THM vidinės dozės ekspozicijai didesnei už medianą, mažos kūno masės (MKM) naujagimių paplitimas buvo 12,2 % ($p=0,432$), esant *GSTT1-1* genotipui (8,5 %); neišnešiotų naujagimių (NN) – 24,2 % ($p=0,024$), esant *GSTT1-1* genotipui (11,6 %); mažų pagal gestacinį amžių (MGA) – 12,2 % ($p=0,416$), esant *GSTT1-1* genotipui (17,3 %).

Esant *GSTM1-0* genotipui ir viso nėštumo THM vidinės dozės ekspozicijai didesnei už medianą, mažos kūno masės naujagimių paplitimas buvo 13,9 % ($p=0,003$), esant *GSTM1-1* genotipui (4,6 %); neišnešiotų naujagimių–14,6 % ($p=0,507$), esant *GSTM1-1* genotipui (12,1 %); mažų pagal gestacinį amžių – 19,2 % ($p=0,243$), esant *GSTM1-1* genotipui (14,4 %).

3.3. Trihalometanų vidinės dozės įtaka nepalankioms nėštumo baigtims

Veiksniai, turintieji įtakos nepalankioms nėštumo baigtims.

Įvairūs veiksniai, turintys įtakos nepalankioms nėštumo baigtims, gali veikti vienu metu ir turėti įtakos tiriamajam ryšiui, todėl siekiant nustatyti trihalometanų vidinės dozės įtaką nepalankioms nėštumo baigtims buvo atlikta analizė, kuri parodė, kad naujagimių mažai kūno masei reikšmingos įtakos turėjo motinos šeiminė padėtis, kūno masės indeksas ir anksčiau buvęs neišnešiotas naujagimis. Mažam naujagimių gestaciniam amžiui reikšmingos įtakos turėjo motinos amžius, motinos šeiminė padėtis, kūno masės indeksas, motinos lėtinės ligos, anksčiau buvęs neišnešiotas naujagimis. Gimti neišnešiotam naujagimiui reikšmingos įtakos turėjusių veiksnių nenustatyta (3.7 lent.).

Siekiant išsiaiškinti, kurie iš veiksnių, didinančių riziką pagimdyti mažos kūno masės, mažo gestacinio amžiaus ar neišnešiotą naujagimį, gali iškreipti tiriamą THM vidinės dozės ir naujagimių sveikatos rizikos ryšį, palygintas jų paplitimas tarp motinų, pagal THM ekspozicijos medianą (3.8-3.10 lent.).

Pagal ekspozicijos medianą, mažos kūno masės naujagimių rizikai reikšmingos įtakos turėjo motinos tautybė, kūno masės indeksas, buvęs neišnešiotas naujagimis, *GSTM1-1* genotipas (3.8 lent.).

Naujagimių mažam gestacijos amžiui reikšmingos įtakos turėjo motinos šeiminė padėtis, buvę gimdymai, lėtinės motinos ligos, buvęs neišnešiotas naujagimis (3.9 lent.). Neišnešiotų naujagimių rizikai reikšmingos įtakos turėjo prieš tai buvęs neišnešiotas naujagimis, *GSTT1-1* genotipas (3.10 lent.).

Visi veiksniai, netolygiai pasiskirstę dviejose THM ekspozicijos zonose, buvo laikomi potencialiais ryšį iškreipiančiais veiksniais ir, analizuojant THM vidinės dozės ir nepalankių nėštumo baigčių priklausomybę, jie buvo įtraukti į daugiaveiksnius logistinės regresijos modelį.

3.7 lentelė. Nepalankių nėštumo baigčių procentinis pasiskirstymas pagal motinos charakteristikas ir chi kvadrato p reikšmė (N=682)

Rizikos veiksnys	Charakteristika	Iš viso N(%)	MKM N(%)	MGA N(%)	NN N(%)
Motinos amžius	< 20	24 (3,5)	1(1,7)	8 (7,6) ^a	2 (2,4)
	20-29	394 (57,8)	29(49,2)	54(51,4)	47 (55,3)
	≥ 30	264 (38,7)	29(49,2)	43 (41,0)	36 (42,2)
Motinos šeiminė padėtis	Ištekėjusi	532 (78,0)	40 (67,8) ^a	72 (68,6) ^a	63 (74,1)
	Neištekėjusi	150 (22,0)	19 (32,2)	33 (31,4)	22 (25,9)
Motinos rūkymas	Nerūkančios	611(89,6)	53 (89,8)	95 (90,5)	79 (92,9)
	Rūkančios	71 (10,4)	6 (10,2)	10 (9,5)	6 (7,1)
Tėvo rūkymas	Ne	327 (48,3)	26 (44,8)	48 (46,2)	43 (51,2)
	Taip	350 (51,7)	32 (55,2)	56 (53,8)	41 (48,8)
Alkoholis nėštumo metu	Nevartojo	640 (93,8)	55(93,2)	97 (92,4)	83 (97,6)
	Vartojo	42 (6,2)	4(6,8)	8 (7,6)	2 (2,4)
Kraujo spaudimas (mm/Hg)	<140/80	581(85,2)	49 (83,1)	86 (81,9)	72 (84,7)
	≥140 or ≥ 90	101(14,8)	10 (16,9)	19 (18,1)	13 (15,3)
Tautybė	Lietuvė	660(96,8)	57 (96,6)	101 (96,2)	85 (100,0)
	Kitos tautybės	22 (3,2)	2 (3,4)	4 (3,8)	0 (0,0)
Motinos išsilavinimas	Pagrindinis	58 (8,5)	9 (15,3)	12 (11,4)	7 (8,2)
	Vidurinis	296 (43,4)	23 (39,0)	45 (42,9)	42 (49,4)
	Aukštasis	328 (48,1)	27 (45,8)	48 (45,7)	36 (42,4)
Buvę gimdymai	Nebuvo	319 (46,8)	26 (44,1)	57 (54,3)	42 (49,4)
	Buvo	363 (53,2)	33 (55,9)	48 (45,7)	43 (50,6)
Kūno masės indeksas (kg/m ²)	25 < Normalus	238 (35,0)	33 (55,9) ^a	54 (51,4) ^a	37 (43,5)
	25-30 Viršsvoris	308 (45,1)	20 (33,9)	41 (39,0)	32 (37,6)
	≥30 Nutukimas	136 (19,9)	6 (10,2)	10 (9,5)	16 (18,8)
Kenksmingas darbas nėštumo metu	Ne	608 (89,1)	51 (86,4)	95 (90,5)	78 (91,8)
	Taip	74 (10,9)	10 (13,6)	10 (9,5)	7 (8,2)
Motinos lėtinės ligos	Ne	461 (67,6)	37 (62,7)	83 (79,0) ^a	59 (96,4)
	Taip	221 (32,4)	22 (37,3)	22 (21,0)	26 (30,6)
Buves neišnešiotas naujagimis	Ne	654 (95,9)	53 (89,8) ^a	97 (92,4) ^a	79 (92,9)
	Taip	28 (4,1)	6 (10,2)	8 (7,6)	6 (7,1)
Ekspozicijos zona (vandenvietė)	Petrašiūnai	352 (51,6)	33 (55,9)	58 (55,2)	49 (57,6)
	Kitos	330 (48,4)	26 (44,1)	47 (44,8)	36 (42,4)
Kūdikio lytis	Berniukas	364 (53,4)	27 (45,8)	55 (52,4)	46 (54,1)
	Mergaitė	318 (46,6)	32 (54,2)	50 (47,6)	39 (45,9)
Socialinė padėtis	Aukšta	255 (37,4)	20 (33,9)	42 (40,0)	33 (38,8)
	Vidutinė	321 (47,1)	29 (49,2)	47 (44,8)	36 (42,4)
	Žema	106 (15,5)	10 (16,9)	16 (15,2)	16 (18,8)
<i>GSTT1</i> genotipas	<i>GSTT1-1</i>	570 (83,6)	47 (79,7)	90 (85,7)	65 (76,5)
	<i>GSTT1-0</i>	112 (16,4)	12 (20,3)	15 (14,3)	20 (23,5)
<i>GSTM1</i> genotipas	<i>GSTM1-1</i>	350 (51,3)	25 (42,4)	52 (49,5)	41 (48,2)
	<i>GSTM1-0</i>	332 (48,7)	34 (57,6)	53 (50,5)	44 (51,8)
THM ekspozicija (vidinė dozė µg/dieną)	Daugiau medianos	357 (52,3)	30 (50,8)	54 (51,4)	43 (50,6)
	Mažiau medianos	325 (47,7)	29 (49,2)	51 (48,6)	42 (49,4)

^ap<0,05

3.8 lentelė. Mažos kūno masės naujagimių procentinis pasiskirstymas pagal motinos charakteristikas ir TTHM vidinės dozės medianą

Rizikos veiksnys		Mažiau medianos		Daugiau medianos	
		Iš viso N(%)	MKM N(%)	Iš viso N(%)	MKM N(%)
Motinos amžius	< 20	12 (3,4)	0 (0,0)	12 (3,7)	1 (3,4)
	20-29	213 (59,7)	17 (56,7)	181 (55,7)	12 (41,4)
	≥ 30	132 (37,0)	13 (43,3)	132 (40,6)	16 (55,2)
Motinos šeiminė padėtis	Ištekėjusi	273 (76,5)	19 (63,3)	259 (79,7)	21 (72,4)
	Neištekėjusi	84 (23,5)	11 (36,7)	66 (20,3)	8 (12,1)
Motinos rūkymas	Rūkančios	43 (12,0)	11 (16,7)	28 (8,6)	1 (3,4)
	Nerūkančios	314 (88,0)	25 (83,3)	297 (91,4)	28 (96,6)
Tėvo rūkymas	Ne	163 (45,9)	10(34,5)	164 (50,9)	16 (55,2)
	Taip	192 (54,1)	19 (65,5)	158 (49,1)	13 (44,8)
Alkoholis nėštumo metu	Nevartojo	329 (92,2)	26 (86,7)	311 (95,7)	29 (100,0)
	Vartojo	28 (7,8)	4 (13,3)	14 (4,3)	0 (0,0)
Kraujo spaudimas (mm/Hg)	<140/80	305 (85,4)	25 (83,3)	276 (84,9)	24 (82,8)
	≥140 or ≥ 90	52 (14,6)	5 (16,7)	49 (15,1)	5 (17,2)
Tautybė	Lietuvė	347 (97,2)	28 (93,3) ^a	313 (96,3)	29 (100,0)
	Kitos tautybės	10 (2,8)	2 (6,7)	12 (3,7)	0 (0,0)
Motinos išsilavinimas	Pagrindinis	32 (9,0)	6 (20,0)	26 (8,0)	3 (10,3)
	Vidurinis	162 (45,5)	13 (43,3)	134 (41,2)	10 (34,5)
	Aukštasis	163 (45,7)	11 (36,7)	165 (50,8)	16 (55,2)
Buvę gimdymai	Nebuvo	169 (47,3)	16 (53,3)	150 (46,2)	10 (34,5)
	Buvo	188 (52,7)	14 (46,7)	175 (53,8)	19 (65,5)
Kūno masės indeksas (kg/m ²)	25 < Normalus	129 (36,1)	19 (63,3) ^a	109 (33,5)	14 (48,3)
	25-30 Viršsvoris	167 (46,8)	9 (30,0)	141 (43,4)	11 (37,9)
	≥30 Nutukimas	61 (17,1)	2 (6,7)	75 (23,1)	4 (13,8)
Kenksmingas darbas nėštumo metu	Ne	319 (89,4)	27 (90,0)	289 (88,9)	24 (82,2)
	Taip	38 (10,6)	3 (10,0)	36 (11,1)	5 (17,2)
Motinos lėtinės ligos	Ne	236 (66,1)	20 (66,7)	225 (69,2)	17 (58,6)
	Taip	121 (33,9)	10 (33,3)	100 (30,8)	12 (41,1)
Buves neišnešiotas naujagimis	Ne	334 (96,4)	30 (100,0)	310 (95,4)	23 (79,3) ^a
	Taip	13 (3,6)	0 (0,0)	15 (4,6)	6 (20,7)
Ekspozicijos zona (vandenvietė)	Petrašiūnai	330 (92,4)	4 (13,3)	325 (100)	29 (100,0)
	Kitos	27 (7,6)	26 (86,7)	-----	-----
Kūdikio lytis	Berniukas	203 (56,9)	16 (53,3)	161 (49,5)	11 (37,9)
	Mergaitė	154 (43,1)	14 (46,7)	164 (50,5)	18 (62,1)
Socialinė padėtis	Aukšta	136 (38,1)	12 (40,0)	119 (36,6)	8 (27,6)
	Vidutinė	161 (45,1)	14 (46,7)	160 (49,2)	15 (51,7)
	Žema	60 (16,8)	4 (13,3)	46 (14,2)	6 (20,7)
GSTT1 genotipas	GSTT1-1	286 (80,1)	23 (76,7)	284 (87,4)	24 (82,8)
	GSTT1-0	71 (19,9)	7 (23,3)	41 (12,6)	5 (17,2)
GSTM1 genotipas	GSTM1-1	176 (49,3)	17 (56,7)	174 (53,5)	8 (27,6) ^a
	GSTM1-0	181 (50,7)	13 (43,3)	151 (46,5)	21 (72,4)

^ap<0,05

3.9 lentelė. Mažų pagal gestacijos amžių (MGA) procentinis pasiskirstymas pagal motinos charakteristikas ir TTHM vidinės dozės medianą

Rizikos veiksnys		Mažiau medianos		Daugiau medianos	
		Iš viso N(%)	MGA N(%)	Iš viso N(%)	MGA N(%)
Motinos amžius (amžl)	< 20	12 (3,4)	3 (5,9)	12 (3,7)	5 (9,3)
	20-29	213 (59,7)	27 (52,9)	181 (55,7)	27 (50,0)
	≥ 30	132 (37,0)	21 (41,2)	132 (40,6)	22 (40,7)
Motinos šeiminė padėtis	Ištekėjusi	273 (76,5)	36 (70,6)	259 (79,7)	36 (66,7) ^a
	Neištekėjusi	84 (23,5)	15 (29,4)	66 (20,3)	18 (33,3)
Motinos rūkymas	Rūkančios	43 (12,0)	7 (13,7)	28 (8,6)	3 (5,6)
	Nerūkančios	314 (88,0)	44 (86,3)	297 (91,4)	51 (94,4)
Tėvo rūkymas	Ne	163 (45,9)	18 (35,3)	164 (50,9)	30 (56,6)
	Taip	192 (54,1)	33 (64,7)	158 (49,1)	23 (43,3)
Alkoholis nėštumo metu	Nevartojo	329 (92,2)	46 (90,2)	311 (95,7)	51 (94,4)
	Vartojo	28 (7,8)	5 (9,8)	14 (4,3)	3 (5,6)
Kraujo spaudimas (mm/Hg)	<140/80	305 (85,4)	44 (86,3)	276 (84,9)	42 (77,8)
	≥140 or ≥ 90	52 (14,6)	7 (13,7)	49 (15,1)	12 (22,2)
Tautybė	Lietuvė	347 (97,2)	48 (94,1)	313 (96,3)	53 (98,1)
	Kitos tautybės	10 (2,8)	3 (5,9)	12 (3,7)	1 (1,9)
Motinos išsilavinimas	Pagrindinis	32 (9,0)	5 (9,8)	26 (8,0)	7 (13,0)
	Vidurinis	162 (45,5)	24 (47,1)	134 (41,2)	21 (38,9)
	Aukštasis	163 (45,7)	22 (43,1)	165 (50,8)	26 (48,1)
Buvę gimdymai	Nebuvo	169 (47,3)	31 (60,8) ^a	150 (46,2)	26 (48,1)
	Buvo	188 (52,7)	20 (39,2)	175 (53,8)	28 (51,9)
Kūno masės indeksas	25 < Normalus	129 (36,1)	30 (58,8) ^a	109 (33,5)	24 (44,4)
	25-30 Viršsvoris	167 (46,8)	19 (37,3)	141 (43,4)	22 (40,7)
	≥30 Nutukimas	61 (17,1)	2 (3,9)	75 (23,1)	8 (14,8)
Kenksmingas darbas nėštumo metu	Ne	319 (89,4)	47 (92,2)	289 (88,9)	48 (88,9)
	Taip	38 (10,6)	4 (7,8)	36 (11,1)	6 (11,1)
Motinos lėtinės ligos	Ne	236 (66,1)	41 (80,4) ^a	225 (69,2)	42 (77,8)
	Taip	121 (33,9)	10 (19,6)	100 (30,8)	12 (22,2)
Buves neišnešiotas naujagimis	Ne	334 (96,4)	49 (96,1)	310 (95,4)	48 (88,9) ^a
	Taip	13 (3,6)	2 (3,9)	15 (4,6)	6 (11,1)
Ekspozicijos zona (vandenvietė)	Petrašiūnai	330 (92,4)	4 (7,8)	325 (100)	54 (100,0)
	Kitos	27 (7,6)	47 (92,2)	-----	-----
Kūdikio lytis	Berniukas	203 (56,9)	27 (52,9)	161 (49,5)	28 (51,9)
	Mergaitė	154 (43,1)	24 (47,1)	164 (50,5)	26 (48,1)
Socialinė padėtis	Aukšta	136 (38,1)	23 (45,1)	119 (36,6)	19 (35,2)
	Vidutinė	161 (45,1)	19 (37,3)	160 (49,2)	28 (51,9)
	Žema	60 (16,8)	9 (17,6)	46 (14,2)	7 (13,0)
<i>GSTT1</i> genotipas	<i>GSTT1-1</i>	286 (80,1)	41 (80,4)	284 (87,4)	49 (90,7)
	<i>GSTT1-0</i>	71 (19,9)	10 (19,6)	41 (12,6)	5 (9,3)
<i>GSTM1</i> genotipas	<i>GSTM1-1</i>	176 (49,3)	27 (52,9)	174 (53,5)	25 (46,3)
	<i>GSTM1-0</i>	181 (50,7)	24 (47,1)	151 (46,5)	29 (53,7)

^ap<0,05

3.10 Ienetelė Neišnešiotų naujagimių procentinis pasiskirstymas pagal motinos charakteristikas ir TTHM vidinės dozės medianą

Rizikos veiksnys		Mažiau medianos		Daugiau medianos	
		Iš viso N(%)	NN N(%)	Iš viso N(%)	NN N(%)
Motinos amžius	< 20	12 (3,4)	0 (0,0)	12 (3,7)	2 (4,7)
	20-29	213 (59,7)	25 (59,9)	181 (55,7)	22 (51,2)
	≥ 30	132 (37,0)	17 (40,5)	132 (40,6)	19 (44,2)
Motinos šeiminė padėtis	Ištekėjusi	273 (76,5)	31 (73,8)	259 (79,7)	32 (74,4)
	Neištekėjusi	84 (23,5)	11 (26,2)	66 (20,3)	11 (25,6)
Motinos rūkymas	Rūkančios	43 (12,0)	3 (11,8)	28 (8,6)	3 (7,0)
	Nerūkančios	314 (88,0)	39 (92,9)	297 (91,4)	40 (93,0)
Tėvo rūkymas	Ne	163 (45,9)	20 (48,8)	164 (50,9)	23 (53,3)
	Taip	192 (54,1)	21 (11,5)	158 (49,1)	20 (46,5)
Alkoholis nėštumo metu	Nevartojo	329 (92,2)	41 (97,6)	311 (95,7)	42 (97,7)
	Vartojo	28 (7,8)	1 (2,4)	14 (4,3)	1 (2,3)
Kraujo spaudimas (mm/Hg)	<140/80	305 (85,4)	36 (85,7)	276 (84,9)	36 (83,7)
	≥140 or ≥ 90	52 (14,6)	6 (14,3)	49 (15,1)	7 (16,3)
Tautybė	Lietuvė	347 (97,2)	42 (100,0)	313 (96,3)	43 (100,0)
	Kitos tautybės	10 (2,8)	0 (0,0)	12 (3,7)	0 (0,0)
Motinos išsilavinimas	Pagrindinis	32 (9,0)	5 (11,9)	26 (8,0)	2 (4,7)
	Vidurinis	162 (45,5)	20 (47,6)	134 (41,2)	22 (51,2)
	Aukštasis	163 (45,7)	17 (40,5)	165 (50,8)	19 (44,2)
Buvę gimdymai	Nebuvo	169 (47,3)	24 (57,1)	150 (46,2)	18 (41,9)
	Buvo	188 (52,7)	18 (42,9)	175 (53,8)	25 (58,1)
Kūno masės Indeksas (kg/m ²)	25 < Normalus	129 (36,1)	20 (47,6)	109 (33,5)	17 (39,5)
	25-30 Viršsvoris	167 (46,8)	15 (35,7)	141 (43,4)	17 (39,5)
	≥30 Nutukimas	61 (17,1)	7 (16,7)	75 (23,1)	9 (20,9)
Kenksmingas darbas nėštumo metu	Ne	319 (89,4)	40 (95,2)	289 (88,9)	38 (88,4)
	Taip	38 (10,6)	2 (4,8)	36 (11,1)	5 (11,6)
Motinos lėtinės ligos	Ne	236 (66,1)	30 (71,4)	225 (69,2)	29 (67,4)
	Taip	121 (33,9)	12 (28,6)	100 (30,8)	14 (32,6)
Buvęs neišnešiotas naujagimis	Ne	334 (96,4)	42 (100,0)	310 (95,4)	37 (86,0) ^a
	Taip	13 (3,6)	0 (0,0)	15 (4,6)	6 (14,0)
Ekspozicijos zona (vandenvietė)	Petrašiūnai	330 (92,4)	6 (14,3)	325 (100)	43 (100,0)
	Kitos	27 (7,6)	36 (85,7)	-----	-----
Kūdikio lytis	Berniukas	203 (56,9)	23 (54,8)	161 (49,5)	23 (53,5)
	Mergaitė	154 (43,1)	19 (45,2)	164 (50,5)	20 (46,5)
Socialinė padėtis	Aukšta	136 (38,1)	15 (35,7)	119 (36,6)	19 (41,9)
	Vidutinė	161 (45,1)	20 (47,6)	160 (49,2)	16 (37,2)
	Žema	60 (16,8)	7 (16,7)	46 (14,2)	9 (20,9)
GSTT1 genotipas	GSTT1-1	286 (80,1)	32 (76,2)	284 (87,4)	33 (76,7) ^a
	GSTT1-0	71 (19,9)	10 (23,8)	41 (12,6)	10 (23,3)
GSTM1 genotipas	GSTM1-1	176 (49,3)	20 (47,6)	174 (53,5)	21 (48,8)
	GSTM1-0	181 (50,7)	22 (52,4)	151 (46,5)	22 (51,2)

^ap<0,05

Trihalometanų vidinės dozės įtaka nepalankioms nėštumo baigtims.

Analizuojant pagal THM vidinės dozės medianą, 357 (52,3 %) moterys priskirtos į mažiau medianos (lyginamąją) grupę ir 325 (47,7 %) į daugiau medianos grupę.

Tiriant ryšį tarp motinos THM vidinės dozės viso nėštumo metu ir atskirais nėštumo trimestrais ir mažos kūno masės naujagimių rizikos, nustatyta, kad rizika labiausiai padidėja trečiame nėštumo trimestre. Galimybių santykis pagimdyti mažos kūno masės naujagimių veikiant THM vidinei dozei didesnei už medianą trečiame nėštumo trimestre, galimybių santykis buvo 1,11 (95 % PI 0,65–1,89), lyginant su ekspozicija mažesne už medianą. Į modelį įtraukus ryšį iškreipiančius veiksniai, galimybių santykis dar padidėjo (GS 1,33 95 % PI 0,62–2,87) (3.11 lent.). Vertinant individualius trihalometanus ir kontroliuojant ryšį iškreipiančius veiksniai nustatyta, kad chloroformas labiausiai didina mažos kūno masės naujagimių riziką trečiajame nėštumo trimestre (GS 1,45; 95 % PI 0,67–3,13). Vertinant pagal brominuotus trihalometanus (DBCM ir BDCM) mažos kūno masės naujagimių rizika turėjo tendenciją didėti, esant vidutinei dozei daugiau už medianą.

Suminis THM poveikis trečiame nėštumo trimestre buvo susijęs su mažų pagal gestacinį amžių naujagimių galimybių santykių padidėjimu (GS 1,25, 95 % PI 0,82–1,89). Kontroliuojant ryšį iškreipiančius veiksniai, galimybių santykis padidėjo iki 38 % (95 % PI 0,88 – 2,18) (3.12 lent.). Kontroliuojant ryšį iškreipiančius veiksniai chloroformo poveikis trečiame nėštumo trimestre taip pat didino riziką susilaukti mažo gestacinio amžiaus naujagimio (GS 1,38, 95 % PI 0,87–2,16). Vertinant BDCM poveikį mažam naujagimių gestaciniam amžiui, nustatyta, kad THM dozė, didesnė už medianą pirmame ir trečiame nėštumo trimestruose statistiškai reikšmingai didino riziką, galimybių santykis 2,95; 95 % PI 1,63–5,36 ir GS 1,91; 95 % PI 1,11–3,28.

Tiriant ryšį tarp motinos vidinės dozės viso nėštumo metu ir atskirais nėštumo trimestrais bei neišnešiotų naujagimių rizikos, nustatyta, kad rizika labiausiai padidėjo antrame nėštumo trimestre (3.13 lent.). Kontroliuojant ryšį iškreipiančiuosius veiksniai, THM ir chloroformo poveikyje neišnešiotų naujagimių rizika antrame nėštumo trimestre turėjo tendenciją didėti apie 33 %, galimybių santykis buvo 1,33; 95 % PI 0,82–2,17 ir 1,31; 95 % PI 0,80–2,13, atitinkamai. DBCM poveikio pirmame ir antrame nėštumo trimestrų pasekoje rizika statistiškai reikšmingai didėjo, atitinkamai, GS 3,70; 95 % PI 1,97–6,95 ir GS 2,40; 95 % PI 1,36–4,25.

3.11 lentelė. Mažos kūno masės naujagimių galimybių santykiai ir 95% pasikliautiniai intervalai, esant THM vidinės dozės ekspozicijai visą nėštumą ir atskirais nėštumo trimestrais

THM vidinė dozė (mediana µg/d)	Bendras N	MKM (%)	Grubus		Standartizuotas ^a	
			GS	95% PI	GS	95% PI
THM^b						
Visas nėštumas	357	30 (8,4)		1		1
	325	29 (8,9)	1,07	0,63–1,82	1,27	(0,59–2,74)
Pirmas trimestras	355	31 (8,7)		1		1
	327	28 (8,6)	0,98	0,57–1,67	1,03	(0,48–2,23)
Antras trimestras	356	30 (8,4)		1		1
	326	29 (8,9)	1,06	0,62–1,81	1,15	(0,53–2,47)
Trečias trimestras	363	30 (8,3)		1		1
	319	29 (9,1)	1,11	0,65–1,89	1,33	(0,62–2,87)
Chloroformas						
Visas nėštumas	355	30 (8,5)		1		1
	327	29 (8,9)	1,05	0,62–1,80	1,24	(0,57–2,68)
Pirmas trimestras	352	30 (8,5)		1		1
	330	29 (8,8)	1,03	0,61–1,76	1,15	(0,54–2,48)
Antras trimestras	353	29 (8,2)		1		1
	329	30 (9,1)	1,12	0,66–1,91	1,29	(0,60–2,76)
Trečias trimestras	360	29 (8,1)		1		1
	322	30 (9,3)	1,17	0,69–2,00	1,45	(0,67–3,13)
BDCM^b						
Visas nėštumas	366	31 (8,5)		1		1
	316	28 (8,9)	1,05	0,62–1,79	1,26	(0,58–2,72)
Pirmas trimestras	366	31 (8,5)		1		1
	316	28 (8,9)	1,05	0,62–1,79	1,28	(0,59–2,76)
Antras trimestras	367	31 (8,4)		1		1
	315	28 (8,9)	1,06	0,62–1,81	1,26	(0,58–2,73)
Trečias trimestras	367	31 (8,4)		1		1
	315	28 (8,9)	1,06	0,62–1,81	1,27	(0,59–2,76)
DBCM^b						
Visas nėštumas	466	27 (5,8)		1		1
	216	32 (14,8)	2,83	1,65–4,85	3,00	(0,34–27,0)
Pirmas trimestras	514	29 (5,6)		1		1
	168	30 (17,9)	3,64	2,11–6,27	1,76	(0,66–4,69)
Antras trimestras	488	30 (6,1)		1		1
	194	29 (14,9)	2,68	1,56–4,61	1,46	(0,62–3,42)
Trečias trimestras	432	30 (6,9)		1		1
	250	29 (11,6)	1,76	1,03–3,01	1,54	(0,65–3,63)

^aĮ daugiaveiksnius logistinės regresijos modelį įtraukta: šeiminė padėtis, išsilavinimas, motinos ir tėvo rūkymas, alkoholio vartojimas, kūno masės indeksas, kraujo spaudimas, buvęs neišnešiotas naujagimis, vaiko lytis, vaiko gimimo metai gestacijos amžius.

^bTHM-trihalometanų suma (chloroformas, BDCM-bromodichlormetanas, DBCM-dibromochlormetanas).

3.12 lentelė. Mažų pagal gestacijos amžių naujagimių galimybių santykiai ir 95% pasikliautiniai intervalai, esant THM vidinės dozės ekspozicijai visą nėštumą ir atskirais nėštumo trimestrais

THM vidinė dozė (mediana µg/d)	Bendras N	MGA (%)	Grubus		Standartizuotas ^a	
			GS	95% PI	GS	95% PI
THM^b						
Visas nėštumas	357	51 (14,3)		1		1
	325	54 (16,6)	1,20	0,80–1,81	1,38	0,88–2,16
Pirmas trimestras	355	53 (14,9)		1		1
	327	52 (15,9)	1,08	0,71–1,63	1,27	0,81–2,00
Antras trimestras	356	53 (14,9)		1		1
	326	52 (16,0)	1,09	0,72–1,65	1,24	0,79–1,95
Trečias trimestras	363	51 (14,0)		1		1
	319	54 (16,9)	1,25	0,82–1,89	1,38	0,88–2,18
Chloroformas						
Visas nėštumas	355	51 (14,4)		1		1
	327	54 (16,5)	1,18	0,78–1,79	1,37	0,87–2,15
Pirmas trimestras	352	52 (14,8)		1		1
	330	53 (16,1)	1,10	0,73–1,67	1,33	0,84–2,08
Antras trimestras	353	52 (14,7)		1		1
	329	53 (16,1)	1,11	0,73–1,69	1,31	0,83–2,06
Trečias trimestras	360	51 (14,2)		1		1
	322	54 (16,8)	1,22	0,81–1,85	1,38	0,87–2,16
BDCM^b						
Visas nėštumas	366	54 (14,8)		1		1
	316	51 (16,1)	1,11	0,73–1,69	1,26	0,81–1,98
Pirmas trimestras	366	54 (14,8)		1		1
	316	51 (16,1)	1,11	0,73–1,69	1,27	0,81–2,00
Antras trimestras	367	55 (15,0)		1		1
	315	50 (15,9)	1,07	0,71–1,62	1,22	0,78–1,91
Trečias trimestras	367	54 (14,7)		1		1
	315	51 (16,2)	1,12	0,74–1,70	1,27	0,81–1,99
DBCM^b						
Visas nėštumas	466	54 (11,6)		1		1
	216	51 (23,6)	2,36	1,55–3,60	1,66	0,99–2,80
Pirmas trimestras	514	50 (9,7)		1		1
	168	55 (32,7)	4,52	2,93–6,98	2,95	1,63–5,36
Antras trimestras	488	56 (11,5)		1		1
	194	49 (25,3)	2,61	1,70–3,40	1,63	0,96–2,76
Trečias trimestras	432	51 (11,8)		1		1
	250	54 (21,6)	2,06	1,35–3,13	1,91	1,11–3,28

^aĮ daugiaveiksnių logistinės regresijos modelių įtraukta: šeiminė padėtis, motinos išsilavinimas, rūkymas, kūno masės indeksas, vaiko gimimo metai.

^bTHM- trihalometanų suma, (chloroformas, BDCM-bromodichlormetanas, DBCM-dibromochlormetanas)

3.13 lentelė. Neišnešiotų naujagimių galimybių santykiai ir 95% pasikliautiniai intervalai, esant THM vidinės dozės ekspozicijai visą nėštumą ir atskirais nėštumo trimestrais

THM vidinė dozė (mediana µg/d)	Bendras N	NN PB (%)	Grubus		Standartizuotas ^a	
			GS	95% PI	GS	95% PI
THM^b						
Visas nėštumas	357	42 (11,8)		1		1
	325	43 (13,2)	1,14	0,73–1,80	1,23	0,76–2,02
Pirmas trimestras	355	42 (11,8)		1		1
	327	43 (13,1)	1,13	0,72–1,78	1,29	0,79–2,11
Antras trimestras	356	41 (11,5)		1		1
	326	44 (13,5)	1,20	0,76–1,89	1,33	0,82–2,17
Trečias trimestras	363	43 (11,8)		1		1
	319	42 (13,2)	1,13	0,72–1,78	1,16	0,71–1,89
Chloroformas						
Visas nėštumas	355	42 (11,8)		1		1
	327	43 (13,1)	1,13	0,72–1,78	1,23	0,75–2,00
Pirmas trimestras	352	42 (11,9)		1		1
	330	43 (13,0)	1,11	0,70–1,74	1,27	0,78–2,07
Antras trimestras	353	41 (11,6)		1		1
	329	44 (13,4)	1,18	0,75–1,85	1,31	0,80–2,13
Trečias trimestras	360	42 (11,7)		1		1
	322	43 (13,4)	1,17	0,74–1,84	1,20	0,74–1,96
BDCM^b						
Visas nėštumas	366	43 (11,7)		1		1
	316	42 (13,3)	1,15	0,73–1,81	1,21	0,74–1,96
Pirmas trimestras	366	44 (12,0)		1		1
	316	41 (13,0)	1,09	0,69–1,72	1,16	0,71–1,88
Antras trimestras	367	43 (11,7)		1		1
	315	42 (13,3)	1,16	0,74–1,83	1,23	0,76–2,01
Trečias trimestras	367	43 (11,7)		1		1
	315	42 (13,3)	1,16	0,74–1,83	1,21	0,75–1,98
DBCM^b						
Visas nėštumas	466	41 (8,8)		1		1
	216	44 (20,4)	2,65	1,67–4,20	1,66	0,95–2,89
Pirmas trimestras	514	33 (6,4)		1		1
	168	52 (31,0)	6,53	4,04–10,57	3,70	1,97–6,95
Antras trimestras	488	37 (7,6)		1		1
	194	48 (24,7)	4,01	2,51–6,40	2,40	1,36–4,25
Trečias trimestras	432	41 (9,5)		1		1
	250	44 (17,6)	2,04	1,29–3,22	1,58	0,89–2,78

^aĮ daugiaveiksnius logistinės regresijos modelį įtraukta: šeiminė padėtis, motinos rūkymas, kūno masės indeksas, alkoholio vartojimas, išsilavinimas, vaiko gimimo metai.

^bTHM- trihalometanų suma, (chloroformas, BDCM-bromodichlormetanas, DBCM-dibromochlormetanas).

3.4. Trihalometanų poveikis, esant genetiniam polimorfizmui.

Tirtas trihalometanų poveikis motinoms, turinčioms *GSTT1-0* ar *GSTT1-1* genotipus, bei nustatyta THM vidinės dozės ir šių genotipų sąveikos įtaka nepalankioms nėštumo baigtims. Įvertinta suminės THM (chloroformo, dibromochlormetano, bromodichlormetano) ir atskirai individualių trihalometanų vidinės dozės įtaka naujagimio mažos kūno masės, per anksti gimusiųjų (neišnešiotų), ir mažų pagal gestacijos amžių naujagimių rizikai, esant genas-kenksmingas aplinkos veiksnys sąveika.

3.14 lentelė. Mažos kūno masės naujagimių galimybių santykiai ir jų 95 % pasikliautini intervalai, esant THM vidinės dozės ekspozicijai, priklausomai nuo *GSTT1* genotipo

THM ekspozicija ^a	<i>GSTT1-1</i>		<i>GSTT1-0</i>	
	GS ^b (95% PI)	GS ^b (95% PI)	Sąveika	p
THM^c				
Visas nėštumas	1,19 (0,50–2,82)	7,40 (0,13–409)	1,24 (0,18–8,40)	p=0,826
Pirmas trimestras	0,97 (0,41–2,28)	7,48 (0,13–441)	1,42 (0,21–9,59)	p=0,717
Antras trimestras	1,10 (0,47–2,59)	7,48 (0,13–441)	1,26 (0,18–8,55)	p=0,816
Trečias trimestras	1,23 (0,52–2,90)	7,30 (0,14–391)	1,19 (0,17–8,09)	p=0,863
Chloroformas				
Visas nėštumas	1,19 (0,50–2,82)	7,48 (0,13–441)	1,14 (0,17–7,67)	p=0,817
Pirmas trimestras	1,12 (0,48–2,63)	7,48 (0,13–441)	1,25 (0,19–8,45)	p=0,816
Antras trimestras	1,25 (0,53–2,92)	7,48 (0,13–441)	1,21 (0,18–8,14)	p=0,846
Trečias trimestras	1,35 (0,57–3,20)	7,30 (0,14–391)	1,18 (0,17–8,00)	p=0,869
BDCM^c				
Visas nėštumas	1,34 (0,57–3,16)	0,89 (0,05–15,7)	0,62 (0,09–4,23)	p=0,627
Pirmas trimestras	1,37 (0,58–3,23)	0,89 (0,05–15,7)	0,61 (0,09–4,17)	p=0,616
Antras trimestras	1,34 (0,57–3,16)	0,89 (0,05–15,7)	0,63 (0,09–4,30)	p=0,638
Trečias trimestras	1,36 (0,58–3,22)	0,89 (0,05–15,9)	0,61 (0,09–4,17)	p=0,616
DBCM^c				
Visas nėštumas	1,16 (0,10–13,1)	56,1 (0,00–2*10 ⁷)	0,40 (0,06–2,77)	p=0,350
Pirmas trimestras	1,22 (0,38–3,91)	8,79 (0,21–377)	0,95 (0,14–6,68)	p=0,961
Antras trimestras	1,16 (0,43–3,13)	1,20 (0,06–25,3)	0,84 (0,12–5,96)	p=0,862
Trečias trimestras	1,41 (0,54–3,70)	0,54 (0,02–12,51)	0,91 (0,13–6,26)	p=0,926

^aLyginamoji grupė žemiau medianos.

^bĮ daugiaveiksnių logistinės regresijos modelį įtraukta: šeiminė padėtis, motinos išsilavinimas, motinos ir tėvo rūkymas, alkoholio vartojimas, kūno masės indeksas, kraujo spaudimas, buvęs neišnešiotas naujagimis, vaiko lytis, vaiko gimimo metai, gestacijos amžius.

^cTHM- trihalometanų suma (chloroformas, BDCM-bromodichlormetanas, DBCM-dibromochlormetanas).

Ryšio stiprumas tarp THM vidinės dozės ir mažos kūno masės naujagimių skyrėsi priklausomai nuo *GSTT1-1* ir *GSTT1-0* genotipų buvimo. Rizika susilaukti mažos kūno masės naujagimio viso nėštumo metu esant didesnei už medianą THM dozei, buvo padidėjusi toms moterims, kurioms nustatytas *GSTT1-0* genotipas, lyginant su moterimis, turinčioms *GSTT1-1* genotipą, galimybių santykis, atitinkamai, 7,40; 95 % PI 0,13–409 ir GS 1,19; 95 % PI 0,50–2,82, (3.14 lent.). Tačiau geno ir didelės THM dozės tarpusavio sąveika nebuvo reikšminga.

Gauti rezultatai buvo panašūs analizuojant chloroformo poveikį: galimybių santykis buvo didesnis motinoms turinčioms *GSTT1-0* genotipą, lyginant su moterimis turinčiomis *GSTT1-1* genotipą, tiriant ekspoziciją tiek viso nėštumo metu, tiek ir atskirais nėštumo trimestrais (3.14 lent.). Tačiau rezultatai buvo skirtingi, kai buvo vertinamas BDCM vidinės dozės poveikis. Esant BDCM vidinei dozei didesnei už medianą viso nėštumo metu, galimybių santykis buvo didesnis moterims turinčioms *GSTT1-1* genotipą (1,34; 95 % PI 0,57–3,16), lyginant su moterimis, turinčiomis *GSTT1-0* genotipą GS 0,89; 95 % PI 0,05–15,7.

3.15 lentelė. Mažos kūno masės naujagimių galimybių santykiai ir jų 95 % pasikliautini intervalai, esant THM vidinės dozės ekspozicijai, priklausomai nuo *GSTMI* genotipo

THM ekspozicija ^a	<i>GSTMI-1</i>	<i>GSTMI-0</i>	Saveika	p
	GS ^b (95% PI)	GS ^b (95% PI)		
THM^c				
Visas nėštumas	0,34 (0,09–1,22)	4,23 (1,25–14,32)	13,37 (2,36–75,8)	p=0,003
Pirmas trimestras	0,32 (0,09–1,14)	2,88 (0,90–9,22)	9,29 (1,71–50,35)	p=0,010
Antras trimestras	0,34 (0,09–1,23)	3,21 (1,01–10,2)	10,28 (1,88–56,23)	p=0,007
Trečias trimestras	0,34 (0,09–1,24)	4,37 (1,36–14,08)	13,35 (2,41–73,87)	p=0,003
Chloroformas				
Visas nėštumas	0,34 (0,09–1,22)	4,08 (1,20–13,9)	12,88 (2,27–73,2)	p=0,004
Pirmas trimestras	0,43 (0,13–1,42)	2,81 (0,87–9,03)	6,70 (1,29–34,73)	p=0,023
Antras trimestras	0,48 (0,14–1,59)	3,08 (0,96–9,87)	7,04 (1,34–37,0)	p=0,021
Trečias trimestras	0,35 (0,10–1,28)	5,06 (1,50–17,05)	15,86 (2,75–91,40)	p=0,002
BDCM^c				
Visas nėštumas	0,55 (0,16–1,89)	2,65 (0,85–8,23)	5,16 (1,01–26,52)	p=0,049
Pirmas trimestras	0,57 (0,17–1,95)	2,63 (0,85–8,14)	4,89 (0,96–25,0)	p=0,056
Antras trimestras	0,56 (0,16–1,90)	2,65 (0,85–8,23)	5,11 (1,00–26,24)	p=0,051
Trečias trimestras	0,55 (0,16–1,89)	2,74 (0,88–8,51)	5,29 (1,03–27,15)	p=0,046
DBCM^c				
Visas nėštumas	0,94 (0,07–12,14)	11,97 (0,42–337)	13,75 (0,23–83,3)	p=0,221
Pirmas trimestras	2,52 (0,54–11,7)	1,47 (0,41–5,34)	0,88 (0,19–4,10)	p=0,325
Antras trimestras	0,74 (0,19–2,90)	2,13 (0,67–6,81)	3,05 (0,63–14,87)	p=0,165
Trečias trimestras	1,36 (0,36–5,11)	1,78 (0,55–5,75)	1,95 (0,40–9,56)	p=0,412

^a Lyginamoji grupė žemiau medianos.

^b Į daugiaveiksnius logistinės regresijos modelį įtraukta: šeiminė padėtis, motinos išsilavinimas, motinos ir tėvo rūkymas, alkoholio vartojimas, kūno masės indeksas, kraujo spaudimas, buvęs neišnešiotas naujagimis, vaiko lytis, vaiko gimimo metai, gestacijos amžius.

^c THM- trihalometanų suma (chloroformas, BDCM-bromodichlormetanas, DBCM-dibromochlormetanas).

Moterims, turinčioms *GSTMI-0* genotipą ir veikiamoms THM trečiame nėštumo trimestre, yra didžiausia rizika susilaukti mažos kūno masės naujagimio (GS 4,37; 95 % PI 1,36–14,08) (3.15 lent.). Veikiamoms didelės THM dozės moterims, turinčioms *GSTMI-1* genotipą, rizika pagimdyti mažos kūno masės naujagimį nėra reikšminga. Chloroformo poveikis trečiame nėštumo trimestre didina riziką iki 5 kartų (GS 5,06; 95 % PI 1,50–17,05). Didelės THM dozės ir *GSTMI-0* genotipo tarpusavio sąveika yra reikšmingai didesnė nei atskirų genotipų, todėl galima daryti išvadą, kad moterims turinčioms *GSTMI-0* genotipą, esant didelei THM vidinei dozei, rizika pagimdyti MKM naujagimį yra statistiškai reikšmingai didesnė nei motinoms turinčioms *GSTMI-1* genotipą. Didesnė chloroformo dozė trečią trimestrą, motinoms

turinčioms *GSTMI-0* genotipą, apie 5 kartus didino MKM riziką, o sąveikos pasekoje ši rizika padidėjo apie 16 kartų (GS 15,86; 95 % PI 2,75–91,40). BDCM poveikis trečiajame nėštumo trimestre tarp moterų turinčių *GSTMI-0* genotipą buvo susijęs su mažos kūno masės rizikos padidėjimu (GS 2,74; 95 % PI 0,88–8,51), o sąveikos pasekoje rizika padidėjo iki 5,29 (95 % PI 1,03–27,15).

Analizuojant trihalometanų vidinės dozės poveikį mažų pagal gestacijos amžių naujagimių rizikai, didžiausia rizika yra trečiajame nėštumo trimestre moterims turinčioms *GSTTI-0* genotipą (GS 1,42; 95 % PI 0,41–5,00), o moterų turinčių *GSTTI-1* genotipą rizika buvo panaši (GS 1,30; 95 % PI 0,79–2,13). Chloroformo poveikis buvo panašus: GS 1,67; 95 % PI 0,47–5,94 ir 1,25; 95 % PI 0,76–2,05, atitinkamai, moterims turinčioms *GSTTI-0* ir *GSTTI-1* genotipus (3.16 lent.).

3.16 lentelė. Mažų pagal gestacijos amžių naujagimių galimybių santykiai ir 95% pasikliautini intervalai, esant THM vidinės dozės ekspozicijai, priklausomai nuo *GSTTI* genotipo

THM ekspozicija ^a	<i>GSTTI-1</i>	<i>GSTTI-0</i>	Sąveika
	GS ^b (95% PI)	GS ^b (95% PI)	
THM^c			
Visas nėštumas	1,38 (0,84–2,56)	0,98 (0,27–3,58)	0,75 (0,20–2,80)
Pirmas trimestras	1,27 (0,77–2,08)	0,93 (0,26–3,40)	0,80 (0,22–2,96)
Antras trimestras	1,23 (0,75–2,00)	0,93 (0,26–3,40)	0,82 (0,22–3,05)
Trečias trimestras	1,30 (0,79–2,13)	1,42 (0,41–5,00)	1,12 (0,31–4,05)
Chloroformas			
Visas nėštumas	1,37 (0,84–2,25)	0,93 (0,26–3,40)	0,74 (0,20–2,74)
Pirmas trimestras	1,34 (0,82–2,19)	0,93 (0,26–3,40)	0,76 (0,21–2,84)
Antras trimestras	1,28 (0,78–2,09)	1,09 (0,30–3,97)	1,29 (0,79–2,10)
Trečias trimestras	1,25 (0,76–2,05)	1,67 (0,47–5,94)	1,35 (0,37–4,84)
BDCM^c			
Visas nėštumas	1,24 (0,76–2,03)	0,99 (0,28–3,54)	0,85 (0,23–3,17)
Pirmas trimestras	1,26 (0,77–2,06)	1,04 (0,29–3,70)	0,82 (0,22–3,03)
Antras trimestras	1,24 (0,76–2,03)	0,70 (0,18–2,67)	0,63 (0,16–2,47)
Trečias trimestras	1,24 (0,76–2,04)	0,99 (0,28–3,54)	0,85 (0,23–3,16)
DBCM^c			
Visas nėštumas	1,69 (0,94–3,04)	1,32 (0,40–4,42)	1,13 (0,31–4,07)
Pirmas trimestras	2,56 (1,31–5,01)	4,43 (0,98–20,0)	1,75 (0,47–6,46)
Antras trimestras	1,49 (0,82–2,70)	2,25 (0,62–8,20)	1,80 (0,49–6,60)
Trečias trimestras	2,24 (1,03–4,17)	1,00 (0,29–3,43)	0,87 (0,24–3,12)

^a Lyginamoji grupė žemiau medianos.

^b Į daugiaveiksnės logistinės regresijos modelį įtraukta: šeiminė padėtis, motinos išsilavinimas, motinos rūkymas, kūno masės indeksas, vaiko gimimo metai.

^c THM- trihalometanų suma (chloroformas, BDCM-bromodichlormetanas, DBCM-dibromochlormetanas).

3.17 lentelėje pateiktas ryšys tarp trihalometanų poveikio ir mažo gestacinio amžiaus naujagimių, esant motinos *GSTMI* genetiniam polimorfizmui. Motinoms turinčioms *GSTMI-0* genotipą ir veikiamoms THM yra padidėjusi rizika susilaukti mažo gestacinio amžiaus

naujagimio, lyginant su moterimis turinčiomis *GSTM1-1* genotipą. Veikiant THM trečiajame trimestre rizika reikšmingai didėja (GS 1,91; 95 % PI 1,00–3,66) motinoms, turinčioms *GSTM1-0* genotipą, palyginus su motinomis turinčiomis *GSTM1-1* genotipą (GS 0,82; 95 % PI 0,41–1,61), tačiau sąveika nebuvo statistiškai reikšminga.

3.17 lentelė. Mažų pagal gestacijos amžių naujagimių galimybių santykiai ir 95% pasikliautini intervalai, esant THM vidinės dozės ekspozicijai, priklausomai nuo *GSTM1* genotipo

THM ekspozicija ^a	<i>GSTM1-1</i>	<i>GSTM1-0</i>	Sąveika
	GS ^b (95% PI)	GS ^b (95% PI)	
THM^c			
Visas nėštumas	0,82 (0,42–1,61)	1,92 (1,00–3,67)	2,98 (0,92–5,76)
Pirmas trimestras	0,80 (0,41–1,57)	1,76 (0,62–3,37)	2,24 (0,90–5,60)
Antras trimestras	0,77 (0,40–1,52)	1,69 (0,89–3,21)	2,15 (0,86–5,37)
Trečias trimestras	0,82 (0,41–1,61)	1,91 (1,00–3,66)	2,22 (0,89–5,58)
Chloroformas			
Visas nėštumas	0,82 (0,42–1,61)	1,89 (0,99–3,63)	2,26 (0,90–5,66)
Pirmas trimestras	0,90 (0,46–1,75)	1,74 (0,91–3,30)	2,00 (0,80–4,98)
Antras trimestras	0,91 (0,46–1,78)	1,65 (0,87–3,14)	1,80 (0,72–4,50)
Trečias trimestras	0,84 (0,43–1,67)	1,85 (0,97–3,53)	2,07 (0,82–5,18)
BDCM^c			
Visas nėštumas	0,81 (0,41–1,61)	1,60 (0,84–3,05)	1,92 (0,76–4,83)
Pirmas trimestras	0,81 (0,41–1,59)	1,63 (0,89–3,23)	2,14 (0,85–5,37)
Antras trimestras	0,76 (0,39–1,51)	1,60 (0,84–3,05)	2,07 (0,82–5,21)
Trečias trimestras	0,81 (0,41–1,61)	1,61 (0,84–3,07)	1,93 (0,77–4,86)
DBCM^c			
Visas nėštumas	1,51 (0,69–3,31)	1,65 (0,80–3,40)	0,78 (0,31–1,98)
Pirmas trimestras	2,09 (1,14–7,42)	2,54 (1,14–5,64)	0,57 (0,23–1,44)
Antras trimestras	1,40 (0,64–3,06)	1,69 (0,81–3,53)	0,75 (0,30–1,88)
Trečias trimestras	1,50 (0,67–3,37)	2,04 (0,96–4,37)	0,99 (0,39–2,48)

^a Lyginamoji grupė žemiau medianos.

^b Į daugiaveiksnės logistinės regresijos modelį įtraukta motinos šeimninė padėtis, motinos išsilavinimas, motinos rūkymas, kūno masės indeksas, vaiko gimimo metai.

^c THM- trihalometanų suma, (chloroformas, BDCM-bromodichlormetanas, DBCM-dibromochlormetanas).

3.18 lentelėje pateikti duomenys apie motinos THM vidinės dozės ir *GSTT1* genotipų ryšį su neišnešiotų naujagimių rizika. Nustatyta didesnė rizika motinoms, turinčioms *GSTT1-0* genotipą. Esant *GSTT1-0* genotipui ir vidinei THM dozei didesnei už medianą antrą nėštumo trimestrą galimybių santykis dėl THM poveikio turėjo tendenciją didėti iki 2,46, o esant *GSTT1-1* iki 1,17. Chloroformo poveikis buvo panašus, kontroliuojant motinos šeimninės padėties, rūkymo, kūno masės indekso, alkoholio vartojimo, išsilavinimo, vaiko gimimo metų įtaką.

3.18 lentelė. Neišnešiotų naujagimių galimybių santykiai ir 95% pasikliautini intervalai, esant THM vidinės dozės ekspozicijai, priklausomai nuo *GSTTI* genotipo

THM ekspozicija ^a	<i>GSTTI-1</i>	<i>GSTTI-0</i>	Sąveika	p
	GS ^b (95% PI)	GS ^b (95% PI)		
THM^c				
Visas nėštumas	1,06 (0,61–1,83)	2,55 (0,82–7,97)	2,27 (0,67–7,66)	0,186
Pirmas trimestras	1,13 (0,65–1,96)	2,46 (0,79–7,67)	2,01 (0,60–6,73)	0,260
Antras trimestras	1,17 (0,67–2,03)	2,46 (0,80–7,68)	1,94 (0,58–6,52)	0,283
Trečias trimestras	0,99 (0,87–1,72)	2,30 (0,76–6,99)	2,15 (0,64–7,24)	0,217
Chloroformas				
Visas nėštumas	1,05 (0,61–1,83)	2,46 (0,79–7,67)	2,17 (0,65–7,31)	0,211
Pirmas trimestras	1,11 (0,64–1,92)	2,46 (0,79–7,67)	2,05 (0,61–6,86)	0,246
Antras trimestras	1,14 (0,65–1,97)	2,66 (0,85–8,29)	2,13 (0,63–7,14)	0,222
Trečias trimestras	1,03 (0,59–1,78)	2,49 (0,82–7,60)	2,21 (0,66–7,46)	0,210
BDCM^c				
Visas nėštumas	1,03 (0,59–1,79)	2,63 (0,85–8,09)	2,15 (0,64–7,24)	0,217
Pirmas trimestras	0,98 (0,56–1,69)	2,52 (0,83–7,65)	2,26 (0,67–7,59)	0,189
Antras trimestras	1,03 (0,59–1,79)	3,08 (0,97–9,75)	2,55 (0,75–8,63)	0,132
Trečias trimestras	1,04 (0,60–1,80)	2,63 (0,85–8,09)	2,15 (0,64–7,24)	0,217
DBCM^c				
Visas nėštumas	1,76 (0,93–3,34)	1,37 (0,43–4,38)	0,95 (0,28–3,29)	0,941
Pirmas trimestras	4,29 (2,06–8,93)	2,47 (0,68–8,95)	0,78 (0,23–2,70)	0,700
Antras trimestras	2,89 (1,46–5,69)	1,42 (0,43–4,64)	0,61 (0,18–2,08)	0,426
Trečias trimestras	1,88 (0,97–3,66)	0,96 (0,29–3,11)	0,62 (0,18–2,12)	0,447

^a Lyginamoji grupė žemiau medianos.

^b Į daugiaveiksnės logistinės regresijos modelį įtraukta: šeiminė padėtis, motinos rūkymas, kūno masės indeksas, alkoholio vartojimas, motinos išsilavinimas, vaiko gimimo metai

^c THM- trihalometanų suma (chloroformas, BDCM-bromodichlormetanas, DBCM-dibromochlormetanas).

Vertinant ekspozicijos THM ir *GSTMI* genotipą ryšį, nustatyta, kad neišnešiotų naujagimių rizika antrame nėštumo trimestre esant *GSTMI-0* genotipui buvo statistiškai reikšmingai padidėjusi (3.19 lent.). Galimybių santykis dėl THM poveikio buvo 2,07; 95 % PI 1,00–4,35. Dėl chloroformo poveikio rizika buvo mažesnė (GS 1,97; 95 % PI 0,94–4,15).

Dibromochlormetano ekspozicija, motinoms turinčioms *GSTMI-0* ir *GSTTI-0* genotipus, statistiškai reikšmingai didino neišnešiotų naujagimių riziką pirmame nėštumo trimestre, tačiau sąveika nebuvo statistiškai reikšminga.

3.19 lentelė. Neišnešiotų naujagimių galimybių santykiai ir 95% pasikliautini intervalai, esant THM vidinės dozės ekspozicijai, priklausomai nuo *GSTMI* genotipo

THM ekspozicija ^a	<i>GSTMI-1</i>	<i>GSTMI-0</i>	Sąveika	p
	GS ^b (95% PI)	GS ^b (95% PI)		
THM^c				
Visas nėštumas	1,0 (0,50–1,99)	1,86 (0,89–3,88)	1,70 (0,62–4,67)	0,304
Pirmas trimestras	1,05 (0,53–2,10)	1,91 (0,91–4,01)	1,60 (0,58–4,39)	0,366
Antras trimestras	1,03 (0,52–2,06)	2,07 (1,00–4,35)	1,80 (0,65–4,97)	0,255
Trečias trimestras	1,00 (0,50–2,00)	1,59 (0,77–3,28)	1,50 (0,55–4,14)	0,432
Chloroform				
Visas nėštumas	1,00 (0,50–1,99)	1,83 (0,88–3,81)	1,66 (0,60–4,56)	0,327
Pirmas trimestras	1,04 (0,52–2,07)	1,86 (0,88–3,91)	1,57 (0,57–4,31)	0,381
Antras trimestras	1,03 (0,52–2,06)	1,97 (0,94–4,15)	1,71 (0,62–4,72)	0,299
Trečias trimestras	1,00 (0,50–2,01)	1,69 (0,82–3,49)	1,55 (0,56–4,26)	0,395
BDCM^c				
Visas nėštumas	1,06 (0,53–2,13)	1,66 (0,80–3,45)	1,47 (0,53–4,03)	0,459
Pirmas trimestras	1,01 (0,51–2,01)	1,56 (0,76–3,22)	1,42 (0,52–3,88)	0,496
Antras trimestras	1,11 (0,55–2,21)	1,66 (0,80–3,45)	1,38 (0,50–3,79)	0,529
Trečias trimestras	1,06 (0,53–2,13)	1,69 (0,81–3,51)	1,47 (0,53–4,03)	0,459
DBCM^c				
Visas nėštumas	2,02 (0,85–4,79)	1,61 (0,76–3,42)	1,72 (0,63–4,72)	0,291
Pirmas trimestras	7,35 (2,62–20,6)	2,81 (1,21–6,52)	1,19 (0,43–3,26)	0,735
Antras trimestras	4,33 (1,69–11,1)	1,69 (0,78–3,64)	1,02 (0,38–2,78)	0,963
Trečias trimestras	2,51 (0,99–6,39)	1,34 (0,62–2,89)	1,29 (0,47–3,54)	0,619

^a Lyginamoji grupė žemiau medianos.

^b Į daugiaveiksnės logistinės regresijos modelį įtraukta: šeiminė padėtis, motinos rūkymas, kūno masės indeksas, alkoholio vartojimas, motinos išsilavinimas, vaiko gimimo metai.

^c THM- trihalometanų suma (chloroformas, BDCM-bromodichlormetanas, DBCM-dibromochlormetanas).

3.5. Tabako dūmų poveikis mažai naujagimio kūno masei.

Siekiant nustatyti rūkymo įtaką mažai naujagimio kūno masei, buvo atliktas lizdinis atvejis-kontrolė tyrimas, į kurį buvo įtrauktos 646 moterys. Tarp šių motinų 71,1 % niekada nerūkė, 21,5 % rūkė iki nėštumo, bet ne nėštumo metu. Tarp moterų, rūkusių nėštumo metu didžiąją dalį (92,3 %) sudarė mažai rūkančios moterys, kurios vidutiniškai surūkydavo 4,8 cigaretes per dieną. Tarp rūkančių 7,7 % moterų surūkydavo 10 ir daugiau cigarečių per dieną.

3.20 lentelėje pateikta motinų charakteristikos pagal tabako dūmų ekspoziciją. Daugumos moterų (86,4 %) kraujo spaudimas buvo $\leq 140/90$ mmHg, dauguma neturėjo antsvorio – 86,4 %, nerūkė – 71,4 %. Rūkė jaunesnės moterys, žemo išsilavinimo, vienišos moterys. Lyginant rūkančių ir nerūkančių motinų naujagimių vidutinę kūno masę, gauti duomenys rodo, kad rūkančių motinų naujagimių vidutinė kūno masė buvo mažesnė. Nerūkančių motinų naujagimių vidutinė kūno masė buvo 3445 ± 25 g, rūkančių motinų – 3365 ± 59 g ($p < 0,21$).

3.20 Lentelė. Dalyvių charakteristika pagal rūkymo ekspoziciją

Motinos charakteristika Veiksniai	Iš viso N (%)	Rūkymas nėštumo metu (%)		p
		Nerūkė	Rūkė	
Amžius:				
≤ 20 y	28 (4,3)	71,4	28,6	
21 – 30 y	402 (62,2)	86,8	13,2	
>30 y	216 (33,4)	92,1	7,9	0,004
Išsilavinimas:				
Universitetinis	309 (47,8)	96,8	3,2	
Aukštesnysis ir ≤ 12 metų	337 (52,2)	79,8	20,2	< 0,001
Šeiminė padėtis:				
Ištekėjusi	493 (76,3)	92,3	7,7	
Netekėjusi	153 (23,7)	73,9	26,1	< 0,001
Buvę gimdymai:				
Nebuvo	320 (49,5)	89,1	10,9	
Buvo	326 (50,5)	86,8	13,2	0,38
Buvęs neišnešiotas naujagimis:				
Nebuvo	517 (80,0)	87,2	12,8	
Buvo	129 (20,0)	90,7	9,3	0,28
Gestacinis amžius:				
≥ 37 savaitės	600 (92,9)	87,5	12,5	
< 37 savaitės	46 (7,1)	93,5	6,5	0,23
Kraujo spaudimas:				
≤ 140 – 90 mm/Hg	558 (86,4)	87,8	12,2	
> 140/90 mm/Hg	88 (13,6)	88,6	11,4	0,83
Stresas:				
Nebuvo	523 (81,0)	88,5	11,5	
Buvo	123 (19,0)	85,4	14,6	0,33
Motinos ligos:				
Nebuvo	474 (73,4)	88,8	11,2	0,25
Buvo	172 (26,6)	85,5	14,5	
Kūno masės indeksas (KMI):				
Normalus ,virššsvoris (<30)	558 (86,4)	87,8	12,2	0,83
Nutukimas (≥30)	88 (13,6)	88,6	11,4	
Rūkymas prieš nėštumą:				
Nerūkė	461 (71,4)	100,0	0,0	
1 – 9 cig./d.	169 (26,2)	60,4	39,6	
> 9 cig./d.	16 (2,5)	31,3	68,8	< 0,001
Rūkymo trukmė prieš nėštumą:				
Nerūkė	461 (71,4)	100,0	0,0	
1 – 5 metus	122 (18,9)	66,4	33,6	
6 – 10 metus	47 (7,3)	44,7	55,3	
> 10 metų	16 (2,5)	31,3	68,7	< 0,001
<i>GSTT1</i> , n (%)				
<i>GSTT1</i> –1	450	84,6	73,5	0,018
<i>GSTT1</i> –0	93	15,4	26,5	
<i>GSTM1</i> , n (%)				
<i>GSTM1</i> –1	293	53,0	59,0	0,340
<i>GSTM1</i> –0	250	47,0	41,0	
Gimimo svorio vidurkis (g), ± SD	3,436 ± 24	3,445 ± 25	3,365 ± 59	0,21

Nustatyti veiksniai galintys turėti įtakos naujagimių, mažos kūno masės rizikai. Išsilavinimas, šeiminė padėtis, kraujo spaudimas ir KMI sietini su naujagimių mažos kūno masės rizika. Todėl šie rizikos veiksniai buvo įtraukti į daugiaveiksnės logistinės regresijos modelį.

GSTT1 ir *GSTMI* geno dažnis, rūkančių ir nerūkančių moterų grupėse buvo panašus. 3.21 lentelėje pateiktas ryšys tarp motinos rūkymo, *GSTT1* ir *GSTMI* genotipų ir naujagimių MKM rizikos, kontroliuojant ryšį iškreipiančiuosius veiksnius. Motinos rūkymas nėštumo metu, lyginant su nerūkančiomis turėjo tendenciją didinti MKM riziką, standartizuotas GS 1,21 (95 % PI 0,44–3,31). Įvertinus *GSTT1* genotipą, rizika tarp motinos rūkymo ir MKM padidėja, standartizuotas GS 2,06 (95 % PI 0,67–6,37) tarp moterų turinčių *GSTT1-1* genotipą, tačiau negalėjome įvertinti ryšio tarp moterų turinčių *GSTT1-0* genotipą, kadangi rūkančiųjų grupėje nebuvo užregistruota MKM atvejų.

Įvertinus *GSTMI* genotipą, tarp moterų turinčių *GSTMI-1* genotipą standartizuotas GS 1,11 (95 % PI 0,26–4,76), o tarp moterų turinčių *GSTMI-0* genotipą standartizuotas GS 1,91 (95 % PI 0,43–8,47). Sąveikos kriterijus tarp motinos rūkymo ir genotipo parodė, kad moterims turinčios abu, *GSTT1-1* ir *GSTMI-1* genotipus, rūkymo efektas turi tendenciją didėti iki 49 %, tuo tarpu moterims turinčioms *GSTT1-1* genotipą ir *GSTMI-0* genotipą, galimybė susilaukti MKM naujagimio yra 3,31 karto didesnė rūkančioms moterims (GS 3,31; 95 % PI 0,60–18,4).

3.21 lentelė. Grubus ir standartizuotas mažos kūno masės naujagimių galimybių santykis (GS) priklausomai nuo motinos GST (M1 ir T1) genotipų ir rūkymo nėštumo metu

Genotipas	Rūkymas	N	MKM, %	Grubus		Standartizuotas ^a	
				GS	95 % PI	GS	95 % PI
Visos dalyvės	Nerūkė	342	8,8				
	Metė rūkyti	85	10,5	1,22	0,55–2,67	1,18	0,53–2,62
	Rūkė	53	11,5	1,36	0,54–3,44	1,21	0,44–3,31
<i>GSTT1-1</i>	Nerūkė	289	9,0				
	Rūkė	38	15,8	1,90	0,73–4,96	2,06	0,67–6,37
<i>GSTT1-0</i>	Nerūkė	53	7,5				
	Rūkė	14	0				
<i>GSTMI-1</i>	Nerūkė	168	8,9				
	Rūkė	31	9,7	1,09	0,30–4,0	1,11	0,26–4,76
<i>GSTMI-0</i>	Nerūkė	174	8,6				
	Rūkė	21	14,3	1,77	0,47–6,69	1,91	0,43–8,47
<i>GSTT1-1</i> ir <i>GSTMI-1</i>	Nerūkė	145	9,7				
	Rūkė	22	13,6	1,48	0,39–5,62	1,49	0,33–6,79
<i>GSTT1-1</i> ir <i>GSTMI-0</i>	Nerūkė	144	8,3				
	Rūkė	16	18,8	2,54	0,63–10,2	3,31	0,60–18,4

^aLogistinės regresijos modelis: moterims KMI ≤ 30, amžius ≥ 20 metų, standartizuota pagal motinos išsilavinimą ir šeiminę padėtį.

Išanalizavome naujagimių gimimo svorio kaip tolydžiojo kintamojo ryšį su rūkymu. Tarp nėštumo metu rūkančių moterų dominavo mažai rūkančios (vidutiniškai 4,8 cigaretės per dieną).

Didesnė dalis moterų *GSTT1-1* genotipo, negu *GSTT1-0* genotipo, nešiotojos metė rūkyti, kai tik sužinojo, kad laukiasi. Tik 13,6 % metė rūkyti turėjusių *GSTT1-0* genotipą, o 25,0 % moterų rūkė nėštumo metu ($p=0,037$).

3.22 lentelė. Motinų ir jų naujagimių charakteristikų pasiskirstymas pagal motinos rūkymą nėštumo metu

Motinos charakteristikos	Motinos rūkymas nėštumo metu		
	Nerūkė (n=460)	Rūkė (n=83)	P-reikšmė
Motinos amžius, vidurkis (SD), metai	29,0 (5,0)	26,4 (5,7)	< 0,001
Motinos ūgis, vidurkis (SD), cm	167,6 (5,7)	167,3 (7,2)	0,703
Motinos svoris, vidurkis (SD), kg	75,3 (12,5)	77,4 (15,2)	0,250
KMI, vidurkis (SD)	26,8 (4,3)	27,6 (4,8)	0,136
Gestacijos amžius, vidurkis (SD), savaitės	38,9 (2,2)	38,9 (2,2)	0,979
Gimimo svoris, vidurkis (SD), g	3399,0 (639,2)	3284,1 (632,5)	0,132
Naujagimio ūgis, vidurkis (SD), cm	51,3 (3,1)	50,8 (3,5)	0,150
Naujagimio lytis, n (%)			
Berniukas	245 (53,3)	47 (56,6)	0,737
Mergaitė	213 (46,3)	36 (43,4)	
Išsilavinimas, n (%)			
Universitetinis, aukštesnysis	437 (95,0)	53 (63,9)	<0,001
≤ 12 metų	23 (5,0)	30 (36,1)	
Šeiminė padėtis, n (%)			
Ištekėjusi	377 (82,0)	40 (48,2)	<0,001
Netekėjusi	83 (18,0)	43 (51,8)	
Buvę gimdymai			
Neuvo	217 (47,2)	38 (45,8)	0,905
Buvo	243 (52,8)	45 (54,2)	
Buęs neišnešiotas naujagimis, n (%)			
Neuvo	369 (80,2)	70 (84,3)	0,450
Buvo	91 (19,8)	13 (15,7)	
Kraujo spaudimas, n (%)			
< 120/80 mm/Hg	324 (70,4)	56 (67,5)	0,604
> 120/80 mm/Hg	136 (29,6)	27 (32,5)	
Stresas, n (%)			
Neuvo	379 (82,4)	64 (77,1)	0,281
Buvo	81 (17,6)	19 (22,9)	
Tautybė, n (%)			
Lietuvė	441 (95,9)	80 (96,4)	0,571
Kita	19 (4,1)	3 (3,6)	
<i>GSTT1</i> genotipai, n (%)			
<i>GSTT1-1</i>	389 (84,6)	61 (73,5)	0,018
<i>GSTT1-0</i>	71 (15,4)	22 (26,5)	
<i>GSTM1</i> genotipai, n (%)			
<i>GSTM1-1</i>	244 (53,0)	49 (59,0)	0,340
<i>GSTM1-0</i>	216 (47,0)	34 (41,0)	

SD standartinis nuokrypis

Lyginant moterų grupes veikiamas ir neveikiamas ekspozicijos, moterų charakteristikos buvo panašios pagal kūno masės indeksą (KMI) prieš nėštumą, hipertenzijos paplitimą, streso lygį, nėštumo istoriją, buvusių gimdymus, naujagimio lytį ir pagal motinos tautybę. Šios grupės skyrėsi pagal motinos amžių, išsilavinimą ir šeiminei padėtį ($p < 0,001$). Vidutinis naujagimių gimimo svoris buvo 3399,0 g tarp nerūkančių moterų ir 3284,1 g tarp rūkančių. Statistiškai patikimo skirtumo tarp lyginamų grupių nebuvo ($p = 0,132$). Abiejose grupėse vidutinis naujagimių gestacijos amžius buvo 38,9 savaitės. *GSTMI-0* genotipo dažnio pasiskirstymas tarp rūkančių ir nerūkančių moterų buvo panašus (41,0 % ir 47 %, $p = 0,340$, atitinkamai), *GSTTI-0* genotipo dažnis tarp rūkančių moterų buvo 26,5 %, tarp nerūkančių 15,4 % ($p = 0,018$) (3.22 lent.)

3.23 lentelė. Motinos charakteristikų poveikis vaikų gimimo svoriui

Motinos charakteristikos	β	SE	P	β^a	SE	P
Kūno masės indeksas ^b	42,7	6,0	<0,001			
Gestacijos amžius, savaitė ^b	191,0	9,2	<0,001			
Amžius < 20 ar > 30 metų	-34,2	56,7	0,547	-11,43	41,3	0,783
Žemas išsilavinimas, ≤ 12 metai	-279,7	91,7	0,002	-155,3	67,2	0,021
Vieniša	-148,9	64,7	0,022	-87,1	47,2	0,066
Antras nėštumas ir daugiau	49,5	55,0	0,368	90,8	39,9	0,023
Nėštumo komplikacijos ^c	15,2	69,7	0,828	4,0	50,8	0,937
Buęs neišnešiotas naujagimis	-400,1	135,2	0,003	82,5	100,0	0,409
Stresas	-94,7	70,7	0,181	5,4	51,6	0,916
Kraujo spaudimas > 120/80 mm/Hg	189,4	76,6	0,014	87,5	59,0	0,139
Motinos rūkymas	-114,9	76,1	0,132	-137,0	55,2	0,013
Tėvo rūkymas	-86,9	55,0	0,115	-93,3	40,1	0,020
<i>GSTTI-1/GSTTI-0</i>	104,1	72,7	0,153	72,7	52,7	0,170
<i>GSTMI-1/GSTMI-0</i>	25,3	55,1	0,646	26,0	40,0	0,516
<i>GSTTI-0</i> & rūko	-207,0	138,9	0,137	-211,8	100,8	0,036
<i>GSTMI-0</i> & rūko	-60,4	113,3	0,594	-150,2	82,4	0,069
<i>GSTTI-0</i> & <i>GSTMI-0</i> ir rūko	-294,0	194,4	0,131	-340,4	141,2	0,016

β parodo gimimo svorio vidurkio skirtumus pagal motinos charakteristikas kiekvienoje eilutėje.

β^a standartizuotas pagal kūno masės indeksą, gestacijos amžių ir ribos vertes..

^bTolydusis kintamasis

^cPersileidimas, nėštumo nutraukiamas, negyvagimis. SE- standartinė paklaida.

Naujagimių gimimo svoris buvo didesnis esant didesniam motinos KMI, hipertenzijai ir didesniam gestaciniam amžiui. Žemas išsilavinimo lygis, vieniša motina ir buęs neišnešiotas naujagimis buvo statistiškai reikšmingai susiję su gimimo svorio vidurkio sumažėjimu. Vien tik *GSTTI* ir *GSTMI* genotipų dažnis neturėjo įtakos gimimo svorio vidurkiui. Duomenys buvo standartizuoti pagal tokius ryšį iškreipiančius veiksniai: KMI, gestacijos amžių ir retai sutinkamas vertes. Buvo nustatyta, kad žemas išsilavinimo lygis (-155,3g), motinos rūkymas nėštumo metu (-137,0 g), tėvo rūkymas (-93,3 g) ir *GSTTI-0* genotipas rūkančiųjų grupėje (-211,8 g, $p = 0,036$), turėjo statistiškai reikšmingos įtakos gimimo svorio vidurkio sumažėjimui.

Esant kartu *GSTT1-0* ir *GSTMI-0* genotipams, motinos rūkymas nėštumo metu naujagimio gimimo svorį vidutiniškai sumažino 340,4 g ($p=0.016$) (3.23 lent.).

3.24 lentelėje pateikti duomenys parodo motinų nuolat rūkusių nėštumo metu grubų ir standartizuotą kombinuotą ryšį tarp motinų *GSTT1* ir *GSTMI* genotipų ir naujagimio gimimo svorio, o koeficientas β parodo gimimo svorio vidurkio skirtumus tarp rūkančių ir nerūkančių moterų grupių.

3.24 lentelė. Naujagimių gimimo svorio pokyčiai priklausomai nuo motinos rūkymo nėštumo metu bei *GSTT1* ir *GSTMI* genotipų

Genotipas	Rūkymas	Gimimo svoris, g	Gimimo svorio, g ^a		Gimimo svorio, g ^b		Gimimo svorio, g ^b	
			β (SE)	p	β (SE)	p	β (SE)	p
Visos dalyvės	Nerūkė (n = 456)	3390,3	Lyginamoji		Lyginamoji		Lyginamoji	
	Rūkė (n = 83)	3284,1	-86,5 (57,5)	0,066	-83,4 (57,1)	0,073	-83,4 (57,1)	0,073
<i>GSTT1-1</i>	Nerūkė (n = 385)	3401,4	Lyginamoji		Lyginamoji		Lyginamoji	
<i>GSTT1-1</i>	Rūkė (n = 61)	3320,7	-70,4 (65,7)	0,143	-72,3 (65,1)	0,134	-38,8 (57,6)	0,250
<i>GSTT1-0</i>	Nerūkė (n = 71)	3330,0	Lyginamoji		Lyginamoji		-22,6 (57,6) 0,345	
<i>GSTT1-0</i>	Rūkė (n = 22)	3182,9	-115,9 (129)	0,186	-123,7 (131)	0,175	-162,9 (93,0)	0,041
°Sąveika: rūkymas \times <i>GSTT1-0</i>			-111,9 (123,1)	0,182	-96,8 (122,5)	0,215		
<i>GSTMI-1</i>	Nerūkė (n = 242)	3413,6	Lyginamoji		Lyginamoji		Lyginamoji	
<i>GSTMI-1</i>	Rūko (n = 49)	3255,9	-87,2 (73,9)	0,119	-85,1 (74,2)	0,126	-58,8 (66,1)	0,187
<i>GSTMI-0</i>	Nerūkė (n = 214)	3363,9	Lyginamoji		Lyginamoji		-32,4 (41,2) 0,216	
<i>GSTMI-0</i>	Rūkė (n = 34)	3324,8	-97,1 (92,0)	0,146	-100,6 (90,2)	0,133	-118,7 (79,6)	0,069
°Sąveika: rūkymas \times <i>GSTMI-0</i>			-17,0 (106,1)	0,437	-26,6 (105,6)	0,400		
<i>GSTT1-1</i> & <i>GSTMI-1</i>	Nerūkė (n = 207)	3429,4	Lyginamoji		Lyginamoji		Lyginamoji	
<i>GSTMI-1</i>	Rūkė (n = 38)	3251,2	-137,9 (82,3)	0,048	-135,5 (82,6)	0,051	-84,7 (71,2)	0,118
<i>GSTMI-0</i>	Nerūkė (n = 36)	3339,7	Lyginamoji		Lyginamoji		10,1 (76,1) 0,447	
<i>GSTMI-0</i>	Rūkė (n = 11)	3093,5	-318,0 (198)	0,058	-320,8 (203)	0,061	-311,2 (128)	0,008
°Sąveika: rūkymas \times <i>GSTT1-0</i> \times <i>GSTMI-0</i>			-240,3 (164)	0,072	-234,5 (164,3)	0,078		

β parodo gimimo svorio gramais vidurkio skirtumus tarp nerūkančių ir rūkančių moterų, esant skirtingiems genotipams.

^a β grubus

^b β standartizuotas pagal: gestacijos amžių, kūno masės indeksą, išsilavinimą, šeiminę padėtį, buvusius nėštumus ir kraujo spaudimą.

^c Sąveikos testas: p reikšmė parodo nulinę hipotezę, $\beta = 0$ daugiaveiksnių linijinės regresijos modelis, įtraukus rūkymo \times genotipo sąveiką.

Kontroliuojant ryšį iškreipiančiuosius veiksnius (gestacijos amžių, KMI, šeiminę padėtį, buvusius ankstesnius nėštumus ir hipertenziją) naujagimio gimimo svoris (analizuojant kaip tolydujį kintamąjį) nuolat rūkančioms motinoms sumažėjo 83,4 g ($p=0,0732$). Įvertinus *GSTT1-0* genotipo įtaką, motinoms rūkančioms nėštumo metu, naujagimio gimimo svoris sumažėja iki 162,9 g, $p=0,041$, o nerūkančioms motinoms *GSTT1-0* genotipas didelės įtakos gimimo svorio sumažėjimui neturėjo (-22,6 g). Įvertinus *GSTMI* genotipo įtaką nustatyta, kad rūkančioms motinoms ir turinčioms *GSTMI-0* genotipą, naujagimio gimimo svorio sumažėja iki 118,7 g. Tuo tarpu turinčioms *GSTMI-1* genotipą, naujagimio gimimo svoris sumažėja tik 32,4 g, tačiau skirtumas nereikšmingas (3.24 lent.).

Nustatėme, kad tarp tirtų moterų, kurios turėjo abu *GSTT1-0* ir *GSTMI-0* genotipus, tiriamoje populiacijoje buvo 8,7 %. Rūkančioms motinoms ir turinčioms abu nulinius genotipus, buvo nustatytas sinerginis efektas ir tai naujagimio gimimo svorį vidutiniškai sumažino 311,2 g ($p=0,008$). Sąveikos testas tarp motinos rūkymo bei *GSTT1-0* ir *GSTMI-0* genotipų buvo teigiamas. Nustatytas 234,5 g mažesnis naujagimių gimimo svoris, tačiau p reikšmė buvo ribinė ($p=0,078$) (3.24 lent.).

3.6. Genas–kenksmingas aplinkos veiksnys sąveikos įtaka nepalankių nėštumo baigčių rizikai, esant THM ir tabako dūmų ekspozicijai.

Apibendrinant genas-kenksmingas aplinkos veiksnys sąveikos įtaką nepalankių nėštumo baigčių rizikai galima daryti išvadą, kad moterims turinčioms *GSTMI-0* genotipą ir esant didelei THM vidinei dozei, rizika pagimdyti MKM naujagimį yra statistiškai reikšmingai didesnė nei motinoms turinčioms *GSTMI-1* genotipą. Analizuojant mažų pagal gestacijos amžių bei neišnešiotų naujagimių riziką, motinoms turinčioms *GSTMI-0* ar *GSTT1-0* genotipus, genas-kenksmingas aplinkos veiksnys (THM) sąveika nebuvo statistiškai reikšminga. Sąveika tarp motinos rūkymo ir genotipo, parodė, kad moterims turinčioms *GSTMI-0* ar *GSTT1-0* genotipus rizika susilaukti mažos kūno masės naujagimio didėja.

Galima daryti išvadą, kad genas-kenksmingas aplinkos veiksnys sąveika gali įtakoti nepalankių nėštumo baigčių riziką.

4. REZULTATŲ APTARIMAS

4.1 Trihalometanų poveikis nėštumo baigtims.

Atliktas perspektyvusis kohortinis tyrimas siekiant nustatyti THM vidinės dozės poveikį viso nėštumo metu ir atskirais nėštumo trimestrais mažos naujagimių kūno masės, mažų pagal gestacijos amžių ir neišnešiotų naujagimių rizikai.

Nustatyta, kad padidėjus vidinei THM dozei, turi tendencijos didėti MKM ir MGA rizika ir mažėja gimimo svoris, o metabolinių genų *GSTMI* ir *GSTTI* polimorfizmas įtakoja ryšį tarp motinos ekspozicijos THM ir MKM bei MGA rizikos.

Moterų, kurios nėštumo metu buvo veikiamos THM, bei atskirai chloroformo, rizika susilaukti mažos kūno masės naujagimio daugiau didėjo trečiame trimestre. Kontroliuojant ryšį iškreipiančius veiksniai, galimybių santykis esant THM poveikiui buvo 1,33 (95 % PI 0,62–2,87), veikiant chloroformui GS 1,45 (95 % PI 0,67–3,13). Dibromochlormetanas didžiausios įtakos turėjo pirmame nėštumo trimestre. Įtraukus į analizę THM ekspoziciją ir motinos genotipus MKM rizika buvo didesnė, esant *GSTMI-0* genotipui. Didžiausias THM ir chloroformo poveikis MKM rizikai nustatytas trečiajame trimestre motinoms turinčioms *GSTMI-0* genotipą GS 4,37; 95 % PI, 1,36–14,08 ir GS 5,06; 95 % PI 1,50–17,05, atitinkamai. Rizika buvo statistiškai reikšminga, kai buvo nagrinėjama *GSTMI-0* genotipo ir THM sąveika.

Kontroliuojant ryšį iškreipiančius veiksniai ir nagrinėjant sąveiką, nustatyta, kad GS THM buvo 13,35; 95 % PI 2,41–73,87; chloroformui – 15,86; 95 % PI 2,75–91,40; o BDCM–5,29; 95 % PI 1,03–27,15. Mažų pagal gestacijos amžių naujagimių rizika buvo didesnė motinoms, kurios buvo veikiamos THM ekspozicijos viso nėštumo metu ir turinčioms *GSTMI-0* genotipą: GS 1,92; 95 % PI 1,00–3,67 ir trečią nėštumo trimestrą (GS 1,91; 95 % PI 1,00–3,66).

THM ekspozicija antrą nėštumo trimestrą, motinoms, turinčioms *GSTMI-0* genotipą, buvo statistiškai reikšmingai didesnė tikimybė pagimdyti neišnešiotą naujagimį (GS 2,07; 95 % PI 1,00–4,35). Šie mūsų duomenys sutampa su kitų autorių skelbtais duomenimis (Lewis et al., 2007; Nieuwenhuijsen et al., 2009), kad THM ekspozicija gali padidinti neišnešiotų naujagimių riziką. Mūsų gauti duomenys taip pat sutapo su Wright ir kt., (2003) tyrimų rezultatais, kad didžiausia rizika pagimdyti neišnešiotą naujagimį yra THM ekspozicijai esant antrame nėštumo trimestre. Be to, šio tyrimo rezultatai papildė kitų autorių (Wang et al., 2002; Nukui et al., 2004; Suh et al., 2008), nagrinėjusių genetinio polimorfizmo ir aplinkos toksinų modifikacinį poveikį motinoms turinčioms ir neturinčioms *GSTTI-* ir *GSTMI-* genotipus. Nustatyta, kad ryšiui tarp THM vidinės dozės ir neišnešiotų naujagimių rizikos turėjo įtakos motinos *GSTTI* ir *GSTMI*

genotipai. Esant *GSTMI-0* genotipui ir padidėjusiai THM dozei antrame nėštumo trimestre, statistiškai reikšmingai padidėjo neišnešiotų naujagimių rizika. Kiti rezultatai nebuvo statistiškai patikimi, tiriant ryšį tarp neišnešiotų naujagimių, THM vidinės dozės ir motinos *GSTTI* genotipo. Tokiems rezultatams įtakos galėjo turėti nedidelis motinų, turinčių *GSTTI-0* genotipą ir gavusių didelę THM dozę, skaičius. Be to, *GSTTI-0* genotipo paplitimas tarp lietuvių sudaro tik 17 %, o Azijiečių neaktyvaus genotipo paplitimas yra 27–46 % (Piacentini, 2011).

Moterų, kurios antrame nėštumo trimestre buvo veikiamos THM, standartizuotas galimybių santykis, esant ekspozicijai didesnei už medianą buvo 1,03 (95 % PI 0,52–2,06) ir 2,07 (95 % PI 1,00–4,35) turinčioms *GSTMI-1* ir *GSTMI-0* genotipus, atitinkamai. Gauti duomenys parodo, kad motinoms turinčioms *GSTTI-0* genotipą, THM, chloroformo ir bromodichlormetano poveikis daugiau padidina neišnešiotų naujagimių riziką, lyginant su moterimis, turinčiomis *GSTTI-1* genotipą: antrame nėštumo trimestre moterims turinčioms *GSTTI-1* genotipą GS varijavo 1,03–1,17, tuo tarpu moterims turinčioms *GSTTI-0* genotipą, GS varijavo 2,46–3,08 ribose. Gauti duomenys parodo, kad individai, turintys *GSTTI-0* ir *GSTMI-0* genotipus, yra jautresni THM poveikiui. Didesnė dibromochlormetano dozė pirmame ir antrame nėštumo trimestruose, esant *GSTTI-1* ar *GSTMI-1* genotipui, reikšmingai padidino neišnešiotų naujagimių riziką. Manoma, kad susidarę brominuoti dezinfekcijos pašaliniai produktai yra labiau toksiški, negu chlorinuoti junginiai. Tai gali būti susiję su THM bromo junginiais, kurie yra aktyvuojami GST transformuojant juos į mutageninius tarpinius junginius (Richardson et al., 2007; DeMarini et al., 1997). Ross ir Pegram (2004) *in vitro* tyrimais nustatė, kad fermentas *GSTT1-1* katalizuoja bromodichlormetano kovalentines jungtis su DNR ir formuoja guanino junginius.

Epidemiologinių tyrimų išvados apie THM poveikį neišnešiotų naujagimių rizikai yra prieštaringi. Daugelis tyrinėtojų vertinant ekspozicijos poveikį nėštumo metu nekontroliavo ryšį iškreipiančių veiksnių įtakos.

Epidemiologinis tyrimas nustatė statistiškai reikšmingai padidėjusią riziką pagimdyti neišnešiotą naujagimį moterims, kurios vartojo vandenį chloruotą natrio hipochloritu lyginant su moterimis, kurios vartojo nechloruotą vandenį (GS 1,09; 95 % PI 1,01–1,17) (Källén and Robert, 2000). Kai kurie autoriai nenustatė ryšio tarp neišnešiotų naujagimių ir THM poveikio (Aggazzotti et al., 2004; Hinckley et al., 2005).

Šio tyrimo duomenimis moterys turinčios *GSTTI* ar *GSTMI* nulinius genotipus ir veikiamos trihalometanais yra jautresnės neigiamoms nėštumo baigtims, tokioms kaip maža naujagimio kūno masė, mažas naujagimio gestacijos amžius bei neišnešioti naujagimiai.

Šiai dienai nėra paskelbtų mokslinių tyrimų, kurie įvertintų MKM, MGA ir NN riziką veikiant THM vidinei dozei bei esant *GSTTI* ir *GSTMI* genetiniam polimorfizmui.

Mūsų duomenys patvirtina ankstinių tyrimų rezultatus, kad didžiausias THM poveikis MKM ir MGA yra trečiajame nėštumo trimestre, lyginant su ankstesniais nėštumo trimestrais (Hoffman, 2008). Kai kurie autoriai nustatė, kad labai mažos naujagimio kūno masės rizika dažniausiai padidėja antrame nėštumo trimestre (Lewis et al., 2006) (GS 1,50; 95% PI 1,07–2,10). Gauti rezultatai rodo, kad dižiausia MGA rizika susijusi su THM ekspozicija trečiame trimestre (1,38; 95 % PI 0,88–2,18). Wright ir kt (2003) nustatė padidėjusią MGA riziką antrame nėštumo trimestre (GS 1,13; 95 % PI 1,03–1,24). Kai kurių tyrimų rezultatai neparodo padidėjusios mažos kūno masės, labai mažos kūno masės ir neišnešiotų naujagimių rizikos, esant santykinai žemai THM koncentracijai (Jaakkola et al., 2001; Yang et al., 2007). Švedijoje atlikto tyrimo duomenys rodo, kad natrio hipochlorito poveikis didina MKM riziką (GS 1,15; 95% PI 1,05–1,26) (Källén and Robert, 2000). Kramer ir kt. (1992) pateikė išvadą, kad vaisiaus augimo sulėtėjimo rizika didėja, esant didesnei už 10 ar lygiai 10 mikrogramų/litre chloroformo koncentracijai (GS 1,8; 95 % PI 1,1–2,9).

Palyginti su skelbtų epidemiologinių tyrimų duomenimis, šis tyrimas turi pranašumų: išvengta THM poveikio vertinimo trūkumų, nes buvo naudota individuali vidinė dozė, kuri įvertino skirtingais keliais patekusius teršalus; buvo įvertinti individualūs vandens vartojimo įpročiai; nagrinėti individualūs trihalometanai tiriant ryšį tarp THM ekspozicijos ir vaisiaus augimo poveikis įvertintas esant motinos genetiniam jautrumui. Stiprioji šio tyrimo dalis yra ta, kad skirtingai nuo skelbtų tyrimų naudojusią THM koncentraciją vandenyje, buvo paskaičiuota THM vidinė dozė visam nėštumo periodui ir atskiriems nėštumo trimestrams. Kitas šio tyrimo pranašumas yra ryšį iškreipiančiųjų veiksnių kontrolė, nustačius trukdančiuosius veiksnius. Buvo įvertintas ryšys tarp THM vidinės dozės ir MKM kontroliuojant naujagimių gestacijos amžių, motinos šeiminę padėtį, išsilavinimą, alkoholio vartojimą, KMI, kraujo spaudimą, tautybę, nėštumo istoriją, motinos ir tėvo rūkymą, naujagimio lytį ir gimimo metus.

Tyrimai rodo, kad ne visos moterys, kurios buvo veikiamos ta pačia trihalometanų doze, susilaukė nepalankios nėštumo baigties. Galima to priežastis gali būti skirtingas genotoksiškumas, oksidacinio streso lygis, folatų metabolizmo sutrikimai esant motinos genetiniam jautrumui (Wang et al., 2002; Perera et al., 2004; Chen et al., 2005; Nieuwenhuijsen et al., 2009).

Vienintelis tyrimas kuriame buvo nagrinėjamas vandens THM poveikis vaisiaus augimui ir *CYP2E1* genetinis polimorfizmas, buvo atliktas Kanadoje (Infante–Rivard, 2004). Geriamajame vandenyje THM koncentracijai esant didesnei nei 29,4 µg/L, vaisiaus augimo sulėtėjimo standartizuotas galimybių santykis buvo 13,20 (95 % PI 1,19–146,72). Šie rezultatai patvirtina mūsų duomenis, kad THM gali veikti vaisiaus augimą gimdoje esant genetiniam jautrumui.

Aplinkos toksinų metabolizmas apima keletą polimorfinių GST alelių variantų grupių, kurios sumažina fermentų aktyvumą ir padidina jautrumą aplinkos toksinams ir gali sukelti nepalankias nėštumo baigtis (Hayes and Strange, 2000; Infante–Rivard et al., 2006). Nustatyta, kad *GSTMI* polimorfizmas, daugumoje populiacijų varijuoja nuo 40 % iki 60 %. Tarp Kauno nėščių moterų *GSTMI–0* genotipo dažnis yra 47 %. *GSTMI–0* genotipas padidina DNR–aduktų formavimąsi ir sukelia citogenetinius pažeidimus (Nukui et al., 2004). Vokietijoje *GSTMI–0* alelio paplitimo dažnis varijuoja nuo 30–40 % (Peter et al., 1989). Manoma, kad GST dalyvauja organizmo reakcijose esant cheminiam stresui (Hayes and Strange, 2000), todėl *GSTMI* ir *GSTT1* genetinis polimorfizmas gali modifikuoti oksidacinį stresą dėl THM poveikio ir sukelti nepalankias nėštumo baigtis.

Tai pirmasis epidemiologinis tyrimas, kuris nagrinėjo ryšį tarp motinos GST genų polimorfizmo, trihalometanų vidinės dozės ir nepalankių nėštumo baigčių, todėl reikalingi tyrimai, kad būtų išaiškinta GST polimorfizmo vaidmuo vaisiaus vystymuisi.

4.2 Rūkymo poveikis mažai naujagimio kūno masei.

Siekiant nustatyti ryšį, tarp motinos rūkymo, *GSTMI*, *GSTT1* genų polimorfizmo ir naujagimio mažos kūno masės bei gimimo svorio, naudojome atvejis–kontrolė tyrimą. Nustatyta, kad motinos rūkymas turėjo įtakos naujagimių gimimo svoriui, o poveikį sustiprino motinos *GSTT1–0* ir *GSTMI–0* genotipai. Naujagimių mažai kūno masei turėjo įtakos *GSTMI–0* genotipas.

Kontroliuojant daugelį ryšį iškreipiančių veiksnių, buvo tirta genetinio polimorfizmo įtaka ir genas–kenksmingas aplinkos veiksnys sąveika. Gauti duomenys patvirtina skelbtų tyrimų rezultatus, kad motinos rūkymas sumažina naujagimių svorį (Pollack et al., 2000; Hrubá and Kachlik, 2000) ir yra susijęs su padidėjusia naujagimių mažos kūno masės rizika (Pollack et al., 2000; Wang et al., 2002). Rezultatai patvirtina kai kurių autorių duomenis, kad naujagimių gimimo svoris gali kisti dėl naujagimio gestacijos amžiaus, motinos KMI, buvusių ankstesnių nėštumų (Savitz et al., 2001; Oberg et al., 2007), o MKM rizika gali skirtis priklausomai nuo motinos amžiaus, KMI, ankstesnių nėštumų bei kitų veiksnių (Agresti et al., 1979; Luke and Brown, 2007; Oberg et al., 2007). Autoriai, kurie nagrinėjo rūkymo ir nepalankių nėštumo baigčių ryšį, nustatė dozės–atsako kitimą, susijusį su surūkomų cigarečių skaičiumi (Windham et al., 2000; Savitz et al., 2001).

Nustatėmė, kad ir negausus motinos rūkymas nėštumo metu buvo susijęs su gimimo svorio sumažėjimu –83,4 g ($p=0,073$) ir padidėjusia MKM rizika (GS 1,21; 95 % PI 0,43–3,31).

Paskelbti duomenys rodo, kad egzistuoja ryšys tarp motinos rūkymo ir GST genų (Kishi et al., 2008). Autoriai apibendrina, kad metabolinės aktyvacijos ir ksenobiotikų detoksikacijos individualūs skirtumai dalinai priklauso nuo *GSTT1* ir *GSTM1* fermetus koduojančių genų polimorfizmo (Savitz et al., 2001).

Paskelbti tyrimų duomenys apie gimimo svorio sumažėjimą tarp nėščių rūkančių motinų. Skirtumai tarp *GSTT1-1* ir *GSTT1-0* grupių nešiotų buvo tokie: 43 g ($p = 0,48$) (Sasaki et al., 2006), 222 g ($p < 0,05$) (Sram et al., 2006) ir 642 g ($p < 0,001$) (Wang et al., 2002). Įvertinus *GSTM1* genotipus, gimimo svorio sumažėjimas tarp *GSTM1-1* ir *GSTM1-0* grupių buvo: 171 g ($p = 0,04$) (Sasaki et al., 2006) ir 222 g ($P < 0,05$), atitinkamai (Sram et al., 2006). Kontroliuojant ryšį iškreipiančius veiksnius, tarp niekad nerūkiusių moterų turinčių *GSTM1-0* ar *GSTT1-0* genotipus, naujagimio gimimo svorio sumažėjimas nebuvo nustatytas. Nustatyta, kad *GSTM1-0* ir *GSTT1-0* genotipų derinys sustiprina motinos ekspozicijos tabako dūmų/rūkymo poveikį naujagimių gimimo svoriui, labiau nei esantis vienas iš tų genotipų (Hong et al., 2003). Šie duomenys parodo, kad rūkymo poveikis gali būti modifikuojamas motinos metabolinių *GSTM1* ir *GSTT1* genų (Hong et al., 2003).

Sasaki su kolegomis taip pat pademonstravo sąveiką tarp motinos genetinio polimorfizmo ir tabako rūkymo nėštumo metu (Sasaki et al., 2006). Gimimo svorio sumažėjimas nebuvo nustatytas tarp nerūkančių moterų ir turinčių *GSTM1-0* genotipą. Autoriai daro išvadą, kad bendra rūkymo ir motinos genetinio jautrumo sąveika gali nepalankiai veikti naujagimių gimimo svorį. Autoriai nerodo statistiškai reikšmingo ryšio tarp naujagimio dydžio, motinos rūkymo ir motinos *GSTT1* genotipo, tačiau naujagimių gimimo svoris ir ilgis buvo reikšmingai mažesni, motinų turinčių *GSTM1-0* genotipą.

Mūsų gauti rezultatai rodo didesnę MKM riziką mažai rūkančių motinų ir turinčių *GSTM1-0* genotipą, palyginus su turinčiomis *GSTM1-1* genotipą, tačiau rezultatai nebuvo statistiškai reikšmingi. Rezultatai patvirtina ankstesnių tyrimų duomenis, kurie analizavo genetinio jautrumo ir cigarečių dūmų poveikį MKM rizikai. Wang ir kt. pranešė, kad moterys turinčios tam tikrą genotipą yra jautresnės tabako dūmų sukeltoms nepalankioms nėštumo baigtims, tokioms kaip padidėjusi MKM rizika (Wang et al., 2002).

Sram su kolegomis nustatė, kad MKM ir per anksti gimusių naujagimių rizika reikšmingai didėja esant *GSTM1-0* genotipui, *GSTM1-0* ir *CYP1A1*2A* genotipų kombinacijai (Sram et al., 2006).

Įtrauktus į analizę *GSTT1* geną, rūkančių motinų naujagimių gimimo svorio sumažėjimas padidėjo, MKM rizika padidėjo 1,7 (95 % PI 0,9 – 3,2) kartus, motinoms turinčioms *GSTT1-1* genotipą, ir 3,5 (95 % PI 1,5 – 8,3) karto motinoms, turinčioms *GSTT1-0* genotipą. Naudojant daugiaveiksnią analizę buvo nustatytas statistiškai reikšmingas rūkymo ir *GSTT1-1* genotipo

sąveikos poveikis gimimo svoriui, tačiau rūkymo ir *GSTM1-1* genotipo sąveikos poveikis nepasiekė statistinio reikšmingumo ($p=0,21$) (Infante–Rivard et al., 2006).

Atlikus atvejis–kontrolė tyrimą ir kontroliuojant ryšį iškreipiančius veiksnius, Infante–Rivard et al., (2006) parodė, kad motinos *GSTT1-0* genotipas 1,6 karto sumažino vaisiaus augimo sulėtėjimo riziką. Tačiau, kontroliuojant motinos rūkymą (mažiau negu 10 cigarečių per dieną ir daugiau nei 10 cigarečių per dieną), rezultatai nebuvo statistiškai patikimi. Yra įrodymų, kad rūkymo poveikio dydis priklauso nuo populiacijos genetinės charakteristikos: tarp Japonų, *GSTM1-0* genotipas mažina vaisiaus augimą, tačiau šis efektas nebuvo nustatytas Kaukaziečių populiacijoje (Wang et al., 2002; Sasaki et al., 2006).

Galima daryti prielaidą, kad reikšmingi skirtumai tarp publikuotų tyrimų, kuriuose tirtas tabako dūmų poveikis gimimo svoriui, susiję su etninėmis populiacijų grupėmis, besiskiriančiomis GST alelių dažniu ir skirtingu surūkomų cigarečių skaičiumi (Nukui et al., 2004). Be to, nevienareikšmiams rezultatams įtakos gali turėti likę nekontroliuojami veiksniai, tokie kaip iki nėštumo buvęs KMI, hipertenzija ar gestacijos amžius ir kiti veiksniai, susiję su naujagimio gimimo svoriu.

Pagrindiniai veiksniai veikiantys naujagimio svorio sumažėjimą yra gestacijos amžius ir organizmo atsakas į toksiškus aplinkos ksenobiotikus. Gimimo svorio sumažėjimas gali būti sąlygotas DNR pažeidimų, atsiradusių dėl metabolitų aktyvacijos ar reaktyvių tarpinių produktų susiformavimo ar dėl *GSTT1* ir *GSTM1* fermentų sumažėjusio aktyvumo padarinys (Perera et al., 2004). Kai kurie autoriai paskelbė, kad motinos rūkymas sukelia oksidacinį stresą. Be to, motinos genetinis polimorfizmas susijęs su *GSTM1* ir *GSTT1* gali modifikuoti oksidacinį stresą, sukeltą motinos rūkymo ir tai gali sukelti nepalankias nėštumo baigtis (Park et al., 2008).

Gauti duomenys parodė, kad motinos, sužinojusios kad laukiasi ir turinčios *GSTT1-1* genotipą meta rūkyti dažniau nei motinos turinčios *GSTT1-0* genotipą. Apie 13,6 % metusių rūkyti motinų turėjo *GSTT1-0* genotipą, tuo tarpu 25,0 % ir toliau rūkė ($p=0,037$). Svarbiausia priežastis, kodėl, moterys turinčios *GSTT1-0* genotipą, dažniau nei turinčios *GSTT1-1*, turi sunkumų mesti rūkyti, nes yra lėtesnis ksenobiotikų metabolizmas, kuris sąlygoja prailgintą toksinų gyvavimo laiką, didinantis įprotį rūkyti. Šio tyrimo išskirtinumas tas, jog parodo, kad netgi mažai rūkančioms motinoms turinčioms abu (*GSTM1-0* ar *GSTT1-0*) nulinius genotipus, gali ženkliai sumažėti naujagimių gimimo svoris. Kontroliuojant naujagimio gestacijos amžių, motinos išsilavinimą, KMI ir šeiminei padėti, gauti rezultatai parodo statistiškai reikšmingą ryšį tarp gimimo svorio sumažėjimo ir motinos rūkymo ir tai yra susiję su *GSTT1* polimorfizmu. Tarp nerūkančių motinų atskiras genotipas nesukėlė reikšmingo poveikio gimimo svoriui ir sąveikos testas neparodė statistiškai reikšmingo poveikio. Tai galėjo būti dėl santykinai mažo *GSTT1-0* genotipo dažnio tarp Lietuvos moterų bei mažo tabako ekspozicijos lygio (vidutinis

surūkomų cigarečių skaičius 4,8 cig/d). Esant tokioms sąlygoms epidemiologinio tyrimo apimtis buvo per maža, kad aptikti statistiškai reikšmingą sąveikos poveikį. Nustatytas rūkymo poveikis turėjo tendenciją didėti tarp moterų, turinčių *GSTT1-0* genotipą lyginant su moterimis, turinčiomis *GSTM1-0* genotipą: motinų rūkymas buvo susijęs su vidutiniu gimimo svoriu sumažėjimu 162,9 g, esant *GSTT1-0* genotipui, ir 118,7 g, esant *GSTM1-0* genotipui. Rūkymo poveikis buvo reikšmingai didesnis moterų grupėje, kurios turėjo abu *GSTT1-0* ir *GSTM1-0* genotipus. Esant *GSTT1-0* ir *GSTM1-0* genotipams, tarp mažai rūkančių motinų buvo nustatytas sinergetinis efektas susijęs su gimimo svorio mažėjimu 311,2 g ($p=0.008$). Gauti duomenys parodo, kad motina turinti abu (*GSTT1* ir *GSTM1*) nulinius genotipus, turi didesnę riziką būti paveiktai nuodingų tabako dūmų, todėl jos turėtų būti priskirtos padidinto jautrumo grupei dėl nepalankių nėštumo baigčių.

Šio tyrimo rezultatai pagilina supratimą kaip pasireiškia biologinis atsakas, pagrįstas genų kombinacija ir individualiom savybėm, atsakant į cheminės medžiagos ekspoziciją, anksčiau nenagrinėtoje Lietuvos etninėje grupėje. Nustatyta, kad netgi maža tabako dūmų ekspozicija yra susijusi su naujagimių gimimo svorio sumažėjimu ir šis ryšys yra modifikuojamas individualių GST genotipų. Gauta įrodymų, kad motinoms, turinčioms abu *GSTT1* ir *GSTM1* nulinius genotipus, rūkymas reikšmingai didina naujagimio gimimo svorio sumažėjimo riziką. Gauti duomenys taip pat parodo, kad padidinto jautrumo grupių atpažinimas turėtų būti grindžiamas tiek aplinkos ekspozicijos požiūriu, tiek ir genų polimorfizmu.

Šiame tyrime parodome, kad, kontroliuojant ryšį iškreipiančius veiksnus (motinos amžių, išsilavinimą, KMI, ir šeiminių statusą) rūkančioms motinoms yra padidėjusi rizika pagimdyti mažos kūno masės naujagimį. Ryšys tarp *GSTT1* ir *GSTM1* polimorfizmo ir mažai rūkančių motinų nėštumo metu buvo statistiškai nereikšmingas. To priežastis gali būti maža atvejis–kontrolė tyrimo imtis ir maža rūkusių motinų nėštumo metu dalis.

Gauti duomenys, patvirtino kitų autorių duomenis, kad rūkymas didina MKM naujagimių riziką motinų grupėje, kurios turėjo genų kombinaciją *GSTT1-1* ir *GSTM1-0*, daugiau nei 3 kartus lyginant su nerūkančiomis motinomis (GS 3,31; 95 % PI 0,6 – 18,4).

Skelbti tyrimai pateikė keletą tikėtinų genas–kenksmingas aplinkos veiksnys sąveikos paaiškinimų. Pirma, kenksmingas aplinkos veiksnys (pvz. tabako dūmai, THM ar kitos cheminės medžiagos) gali sutrikdyti vaisiaus ir placentos ląstelių reguliaciją dėl padidėjusiu PAH–DNR aduktų susidarymo. DNR-aduktai susidaro dėl fermentų, metabolizuojančių toksinus (pvz. *CYP1A1*), padidėjusio aktyvumo ir dėl fermentų, kurie metabolizuoja šiuos cheminius junginius mažesnio aktyvumo ar jų visiško nebuvimo, esant *GSTT1-0* ir *GSTM1-0* genotipams (Sasaki et al., 2008). Antra, genas–kenksmingas aplinkos veiksnys sąveika gali sukelti sinergistinį efektą per oksidacinį stresą, kuris atsiranda dėl kenksmingo veiksnio poveikio. Kaip

atsakas į oksidacinį stresą plaučių audininyje gaminasi įvairūs uždegiminiai citokinai, kurie didina uždegiminį ir imuninį atsakus (Tsai et al., 2008). Trečia, motinos ekspozicija į tabako dūmus padidina vaisiaus šlapime esančią kotinino koncentraciją ir skatina oksidacinio streso produktų gamybą (Park et al., 2008). Be to, kiti aplikos veiksniai ir *GSTM1* ir *GSTT1* genetinis polimorfizmas gali pakeisti atsaką į oksidacinį stresą ir sukelti nepalankias nėštumo baigtis (Sable and Wilkinson, 2000).

Vertinant šio tyrimo rezultatus, reikėtų atsižvelgti į keletą ypatumų. Čia tirta mažos trihalometanų ir tabako dūmų ekspozicijos populiacija su mažu *GSTT1-0* genotipo paplitimo dažniu, todėl šie veiksniai gali riboti rezultatų ekstrapoliaciją kitoms populiacijoms. Trihalometanų ekspozicijos klasifikacija buvo pagrįsta vidine doze pagal medianą, dėl to išlieka ekspozicijos paklaidų galimybė. Tabako dūmų ekspozicijos vertinimas buvo netiesioginis, nes buvo naudojami respondentų atsakymai apie rūkymą iki nėštumo ir nėštumo metu. Dėl šios priežasties yra ir ekspozicijos klasifikavimo paklaidų galimybė. Tačiau šiame tyrime buvo kontroliuojami visi išaiškinti veiksniai, kurie galėjo iškreipti ryšį tarp motinos rūkymo, genetinio polimorfizmo ir gimimo svorio, tai išsilavinimas, šeiminė padėtis, KMI, hipertenzija, nėštumo istorija ir gestacijos amžius. Be to, buvo kontroliuojami pagrindiniai veiksniai, kurie galėjo iškreipti ryšį tarp THM, genetinio polimorfizmo ir vaisiaus augimo, todėl likusių nekontroliuotų veiksnių poveikis gautiems rezultatams turėtų būti nedidelis.

Gauti rezultatai papildė epidemiologinių tyrimų rezultatus apie žalingą THM ekspozicijos poveikį vaisiaus raidai. Gauti nauji įrodymai jog yra ryšys tarp vidinės THM dozės ir vaisiaus augimo genetiškai jautrioms moterims. Toks ryšys yra modifikuojamas GST genotipų ir THM poveikis MKM rizikai sustiprėja esant *GSTM1-0* ir *GSTT1-0* genotipams. Tolimesni geriamojo vandens dezinfekcijos pašalinių produktų poveikio nėštumo baigtims tyrimai turėtų apimti genetinį jautrumą ir sąveiką su kitais genais, dalyvaujančiais cheminių medžiagų metabolizme.

IŠVADOS

1. Vidutinė individuali moterų ekspozicija THM viso nėštumo metu buvo: THM 0,0025 – 2,40 (mediana–0,1733), chloroformo 0,0013–2,13 (mediana–0,1424), BDCM 0,0001–0,34 µg/d (mediana–0,0280), o DBCM 0– 0,064 (mediana–0,0026) µg/d.

2. Tarp Lietuvos 19–45m. amžiaus moterų *GSTT1–0* genotipo paplitimas sudaro 17 %, o *GSTM1–0* genotipo – 47 %.

3. Didžiausias THM ir chloroformo poveikis mažos kūno masės naujagimių rizikai buvo trečiame nėštumo trimestre: GS 1,33, 95% PI 0,62–2,87 ir GS 1,45, 95% PI 0,67–3,13, atitinkamai.

Mažos kūno masės naujagimių rizika yra mažesnė, moterims turinčioms *GSTM1–1* ir *GSTT1–1* genotipus.

Turinčioms *GSTM1–0* genotipą, GS 4,37, 95% PI 1,36–14,08 ir GS 5,06; 95% PI 1,50–17,05.

Turinčioms *GSTT1–0* genotipą, GS 7,30; 95% PI 0,14–391 ir GS 7,30; 95% PI 0,14–391.

4. Didžiausias THM ir chloroformo poveikis neišnešiotų naujagimių rizikai buvo antrame nėštumo trimestre: GS 1,33; 95% PI 0,82–2,17 ir GS 1,31; 95% PI 0,80–2,13, atitinkamai.

Neišnešiotų naujagimių rizika yra mažesnė, moterims turinčioms *GSTM1–1* ir *GSTT1–1* genotipus.

Turinčioms *GSTM1–0* genotipą, GS 2,07; 95% PI 1,00–4,35 ir GS 1,97; 95% PI 0,94–4,15.

Turinčioms *GSTT1–0* genotipą, GS 2,46; 95 % PI % 0,80–7,68 GS 2,66; 95% PI 0,85–8,29.

5. Didžiausias THM ir chloroformo poveikis mažų pagal gestacijos amžių naujagimių rizikai buvo trečiame nėštumo trimestre: GS 1,38; PI 0,88–2,18 ir 1,38; PI 0,87–2,16, atitinkamai.

Mažų pagal gestacijos amžių naujagimių rizika yra mažesnė, moterims turinčioms *GSTM1–1* ir *GSTT1–1* genotipus.

Turinčioms *GSTM1–0* genotipą, GS 1,91; 95 % PI 1,00–3,66 ir GS 1,85; 95 % PI 0,97–3,53.

Turinčioms *GSTT1–0* genotipą GS 1,42; 95% PI 0,41–5,00 ir GS 1,67; 95 % PI 0,47–5,95.

6. Tabako dūmų poveikis nepalankioms nėštumo baigtims yra didesnis rūkančioms moterims turinčioms *GSTM1–0* genotipus: 5 ir daugiau cigarečių per dieną didina mažos kūno masės naujagimių riziką GS 1,11; 95% PI 0,26–4,47,

Turinčioms *GSTM1–1* genotipus, GS 1,91; 95% PI 0,43–8,47, lyginant su turinčiomis *GSTM1–0* genotipą; vidutinis naujagimių gimimo svoris sumažėja 118,7 g.

Turinčioms *GSTT1–0* genotipus, rūkančių moterų vidutinis naujagimių gimimo svoris sumažėja 162,9 g, o turinčioms *GSTM1–0* ir *GSTT1–0* genotipus tarpusavio sąveikos pasekoje gimimo svoris sumažėja 234,5 (p=0,078)

Turinčioms *GSTT1-1* genotipą ir *GSTMI-0* genotipą gimimo svoris sumažėja 311,2 g ($p = 0,008$).

7. Tabako ir trihalometanų poveikio dydį nepalankioms nėštumo baigtims modifikuoja motinos *GSTT1* ir *GSTMI* genų polimorfizmas. Moterims turinčioms *GSTMI-0* ar *GSTT1-0* genotipus didėja naujagimių mažos kūno masės, per anksti gimusių (neišnešiotų) ir mažų pagal gestacijos amžių naujagimių rizika.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Aggazzotti G., Righi E., Fantuzzi G., Biasotti B., Ravera G., Kanitz S., Barbone F., Sansebastiano G., Battaglia MA., Leoni V., Fabiani L., Triassi M., Sciacca S. 2004. Chlorination by-products (CBPs) in drinking water and adverse pregnancy outcomes in Italy. *J Water Health* 2(4): 233–247.
2. Agresti A., Wackerly D., Boyett JM. 1997. Exact conditional tests for cross-classifications: approximation of attained significance levels. *Psychometrika* 44(1): 75–83.
3. Andrews JE., Nichols HP., Schmid JE., Mole LM., Hunter ES., Klinefelter GR. 2004. Developmental toxicity of mixtures: the water disinfection by-products dichloro-, dibromo- and bromochloro acetic acid in rat embryo culture. *Reproductive Toxicology* 19(1): 111–116.
4. Arand M., Mühlbauer R., Hengstler J., Jäger E., Fuchs J., Winkler L., Oesch F. 1996. A multiplex polymerase chain reaction protocol for the simultaneous analysis of the glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 polymorphisms. *Anal Biochem* 236(1): 184–186.
5. Aschengrau A., Zierler S., Cohen A. 1993. Quality of community drinking water and the occurrence of late adverse pregnancy outcomes. *Arch Environ Health* 48(2): 105–114.
6. Autrup H. 2000. Genetic polymorphisms in human xenobiotica metabolizing enzymes as susceptibility factors in toxic response. *Mutation Research* 464(1): 65–76
7. Backer LC., Ashley DL., Bonin MA., Cardinali FL., Kieszak SM., Wooten JV. 2000. Household exposures to drinking water disinfection by-products: whole blood trihalomethane levels. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 10(4): 321–326.
8. Bada HS., Das A., Bauer CR., Shankaran S., Lester BM., Gard CC., Wright LL., LaGasse L., Higgins R. 2005. Low Birth Weight and Preterm Births: Etiologic Fraction Attributable to Prenatal Drug Exposure. *Journal of Perinatology* 25: 631–637.
9. Barrett JC., Vainio H., Peakall D., Goldstein BD. 1997. 12th meeting of the scientific group on methodologies for the safety evaluation of chemicals: susceptibility to environmental hazards. *Environ Health Perspect* 105(suppl 4): 599–637.
10. Basu M., Gupta SK., Singh G., Mukhopadhyay U. 2011. Multi-route risk assessment from trihalomethanes in drinking water supplies. *Environ Monit Assess* 178(1-4): 121–134.
11. Behrman RE., Butler AS. 2007. Preterm birth: Causes, consequences, and prevention. *Academy Press* Washington, D. C.
12. Bielmeier SR., Best DS., Guidici DL. Narotsky MG. 2001. Pregnancy Loss in the Rat Caused by Bromodichloromethane. *Toxicological Sciences* 59(2): 309–315.

13. Blake KV., Gurrin LC., Evans SF., Beilin LJ., Landau LI., Stanley FJ., Newnham JP. 2000. Maternal cigarette smoking during pregnancy, low birth weight and subsequent blood pressure in early childhood. *Early Hum Dev* 57(2): 137–147.
14. Bolt HM., Thier R. 2006. Relevance of the deletion polymorphisms of the glutathione S-transferases GSTT1 and GSTM1 in pharmacology and toxicology. *Curr Drug Metab* 7(6): 613–628.
15. Bove F., Shim Y., Zeitz P. 2002. Drinking water contaminants and adverse pregnancy outcomes: a review. *Environ Health Perspect* 110(suppl 1): 61–74.
16. Bove FJ., Fulcomer MC., Klotz JB., Esmart J., Dufficy EM., Savrin JE. 1995. Public water contamination and birth outcomes. *Am J Epidemiol* 141(9): 850–862.
17. California Environmental Protection Agency California Environmental Protection Agency; Sacramento, CA, USA. 2005. Proposed identification of environmental tobacco smoke as a toxic air contaminant: Part B health effects. Available online: <http://repositories.cdlib.org/context/tc/article/1194/type/pdf/viewcontent/> (accessed on September 14, 2008).
18. Cantor KP. 1994. Water chlorination, mutagenicity, and cancer epidemiology. *Am J Public Health* 84(8): 1211–1213.
19. Cedergren MI., Selbing AJ., Lofman O., Källén B. 2002. Chlorination byproducts and nitrate in drinking water and risk of congenital cardiac defects. *Environ Res* 89(2): 124–130.
20. Chen D., Hu Y., Yang F. 2005. Cytochrome P450 gene polymorphisms and risk of low birth weight. *Genet Epidemiol* 28(4): 368–375.
21. Chen J., Douglas GC., Thirkill TL., Lohstroh PN., Bielmeier SR., Narotsky MG., Best DS., Harrison RA., Natarajan K., Pegram RA., Overstreet JW., Lasley BL. 2003. Effect of bromodichloromethane on chorionic gonadotropin secretion by human placental trophoblast cultures. *Toxicol Sci* 76(1): 75–82.
22. Chen J., Thirkill TL., Lohstroh PN., Bielmeier SR., Narotsky MG., Best DS., Harrison RA., Natarajan K., Pegram RA., Overstreet JW., Lasley BL., Douglas GC. 2004. Bromodichloromethane Inhibits Human Placental Trophoblast Differentiation. *Toxicol Sci* 78(1): 166–174
23. Chevrier C., Dananche B., Bahuau M., Nelva A., Herman C., Francannet C., Robert-Gnansia E., Cordier S. 2006. Occupational exposure to organic solvent mixtures during pregnancy and the risk of non-syndromic oral clefts. *Occup Environ Med* 63(9): 617–623. doi: 10.1136/oem.2005.024067.

24. Chisholm K., Cook A., Bower C., Weinstein P. 2008. Risk of Birth Defects in Australian Communities with High Levels of Brominated Disinfection By-products. *Environ Health Perspect* 116(9): 1267–1273.
25. Cooper RS. 2003 Gene-environment interactions and the etiology of common complex disease. *Ann Intern Med* 139(5 Pt 2): 437–440.
26. DeFranco E., Teramo K., Muglia L. 2007. Genetic influences on preterm birth. *Semin Reprod Med* 25(1): 40–51
27. Dejmek J., Solansky I., Benes I., Lenicek J., Sram RJ. 2000. The impact of polycyclic aromatic hydrocarbons and fine particles on pregnancy outcome. *Environ Health Perspect* 108(12): 1159–1164.
28. DeMarini DM., Shelton ML., Warren SH., Ross TM., Shim JY., Richard AM., Pegram RA. 1997. Glutathione S-transferase-mediated induction of GC→AT transitions by halomethanes in *Salmonella*. *Environ Mol Mutagen* 30(4): 440–447.
29. Dodds L., King W., Allen AC., Armson BA., Fell DB., Nimrod C. 2004. Trihalomethanes in public water supplies and risk of stillbirth. *Epidemiology* 15(2): 179–186.
30. Dodds L., King W., Woolcott C., Pole J. 1999. Trihalomethanes in public water supplies and adverse birth outcomes. *Epidemiology* 10(3): 233–237.
31. Dodds L., King WD. 2001. Relation between trihalomethane compounds and birth defects. *Occup Environ Med* 58(7): 443–446.
32. Dwyer JB., Broide RS., Leslie FM. 2008. Nicotine and brain development. *Birth Defects Res C Embryo* 84(1): 30–44.
33. Edwards TM. and Myers JP. 2007. Environmental Exposures and Gene Regulation in Disease Etiology. *Environ Health Perspect* 115(9): 1264–1270. doi: 10.1289/ehp.9951.
34. Egorov AI., Tereschenko AA., Altshul LM., Vartiainen T., Samsonov D., LaBrecque B., Mäki-Paakkanen J., Drizhd NL., Ford TE. 2003. Exposures to drinking water chlorination by-products in a Russian city. *Int J Hyg Environ Health* 206(6): 539–551.
35. el-Zein R., Conforti-Froes N., Au WW. 1997. Interaction between genetic predisposition and environmental toxicants for development of lung cancer. *Environ Mol Mutagen* 30(2): 196–204.
36. Environmental Protection Agency. 1993. EPA Workshop and ILSIRisk Science Institute, report of the Panel on Reproductive Effects of Disinfection by-products in Drinking Water. Washington, DC: EPA.
37. Ernst M., Moolchan ET., Robinson ML. 2001. Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40(6): 630–641.

38. Europos Sąjungos direktyva 98/83/EB “Dėl žmoniems vartoti skirto vandens kokybės”. 1998. *Europos bendrijų oficialusis leidinys* L 330/32.
39. Fantuzzi G., Aggazzotti G., Righi E., Facchinetti F., Bertucci E., Kanitz S., Barbone F., Sansebastiano G., Battaglia MA., Leoni V., Fabiani L., Triassi M., Sciacca S. 2007. Preterm delivery and exposure to active and passive smoking during pregnancy: a case-control study from Italy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 21(3): 194–200.
40. Filho MB., Albano RM., Rossini A., Pinto LFR. 2006. Pharmacogenomics of Xenobiotic Metabolizing Enzymes in South American Populations. *Current Pharmacogenomics* 4(1), 9–18.
41. Frova C. 2006. Glutathione transferases in the genomics era: New insights and perspectives. *Biomol Eng* 23(4): 149–169.
42. Gallagher MD., Nuckol JR., Stallones L., Savitz, DA. 1998. Exposure to trihalomethanes and adverse pregnancy outcomes. *Epidemiology* 9(5): 484–489.
43. Garlantezec R., Monfort C., Rouget F., Cordier S. 2009. Maternal occupational exposure to solvents and congenital malformations: a prospective study in the general population. *Occup Environ Med* 66(7): 456–463. doi:10.1136/oem.2008.041772.
44. Gehring U., Wijga AH., Fischer P., de Jongste JC., Kerkhof M., Koppelman GH., Smit HA., Brunekreef B. 2011. Traffic-related air pollution, preterm birth and term birth weight in the PIAMA birth cohort study. *Environ Res* 111(1): 125–135. Epub 2010 Nov 9.
45. Golfinopoulos SK. and Nikolaou AD. 2005. Survey of disinfection by-products in drinking water in Athens, Greece. *Desalination* 176(1-3 spec iss): 13–24.
46. Gordon SM., Brinkman MC., Ashley DL., Blount BC., Lyu C., Masters J., Singer PC. 2006. Changes in Breath Trihalomethane Levels Resulting from Household Water-Use Activities. *Environ Health Perspect* 114(4): 514–521. doi:10.1289/ehp.8171
47. Graves CG., Matanoski GM., Tardiff RG. 2001. Weight of evidence for an association between adverse reproductive and developmental effects and exposure to disinfection by-products: a critical review. *Regul Toxicol Pharmacol* 34(2):103–124.
48. Grazuleviciene R, Nieuwenhuijsen MJ, Vencloviene J, Kostopoulou-Karadanelli M, Krasner SW, Danileviciute A, Balcius G, Kapustinskiene V. 2011. Individual exposures to drinking water trihalomethanes, low birth weight and small for gestational age risk: a prospective Kaunas cohort study. *Environ Health* 10:32.
49. Grellier J., Bennett J., Patelarou E., Smith RB., Toledano MB., Rushton L., Briggs DJ., Nieuwenhuijsen MJ. 2010. Exposure to disinfection by-products, fetal growth, and prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 21(3): 300–313.

50. Hayes JD., Flanagan JU., Jowsey IR. 2005. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45:51–88
51. Hayes JD., Strange RC. 2000. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology* 61(3): 154–166.
52. Hinckley AF., Bachand AM., Reif JS. 2005. Late pregnancy exposures to disinfection by-products and growth-related birth outcomes. *Environ Health Perspec* 113(12): 1808–1813.
53. Hirvonen A., Taylor JA., Wilcox A., Berkowitz G., Schachter B., Chaparro C. Bell DA. 1996. Xenobiotic metabolism genes and the risk of recurrent spontaneous abortion. *Epidemiology* 7(2): 206–208.
54. Hoffman CS., Mendola P., Savitz DA., Herring AH., Loomis D., Hartmann KE., Singer PC., Weinberg HS., Olshan AF. 2008. Drinking water disinfection by-product exposure and fetal growth. *Epidemiology* 19(5): 729–737.
55. Holmes LB. 2011. Human teratogens: update 2010. *Birth defects research (Part A): Clinical and molecular teratology* 91: 1–7.
56. Hong YC., Lee KH., Son BK., Ha EH., Moon HS., Ha M. 2003. Effects of the GSTM1 and GSTT1 polymorphisms on the relationship between maternal exposure to environmental tobacco smoke and neonatal birth weight. *J Occup Environ Med* 45(5): 492–498.
57. Hrubá D., Kachlik P. 2000. Influence of maternal active and passive smoking during pregnancy on birthweight in newborns. *Cent Eur J Public Health* 8(4): 249–252.
58. Hunter ES., Rogers EH., Schmid JE., Richard A. 1996. Comparative effects of haloacetic acids in whole embryo culture. *Teratology* 54(2): 57–64.
59. Hwang B-F., Jaakkola JJK., Guo H-R. 2008. Water disinfection by-products and the risk of specific birth defects: a population-based cross-sectional study in Taiwan. *Environ Health* 7: 1–23. doi:10.1186/1476-069X-7-23.
60. Hwang BF., Magnus P., Jaakkola JJ. 2002. Risk of specific birth defects in relation to chlorination and the amount of natural organic matter in the water supply. *American Journal of Epidemiology* 156(4): 374–382.
61. IARC (International Agency for Research on Cancer) 2004. *Tobacco smoking and involuntary smoking*; IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; IARC: Lyon, France, 2004; Vol. 83; Available online: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/index.php>
62. Infante-Rivard C. 2004. Drinking water contaminants, gene polymorphisms, and fetal growth. *Environ Health Perspect* 112(11): 1213–1216.

63. Infante-Rivard C., Amre D., Sinnott D. 2002. GSTT1 and CYP2E1 polymorphisms and trihalomethanes in drinking water: effect on childhood leukemia. *Environ Health Perspect* 110(6): 591–593.
64. Infante-Rivard C., Weinberg CR., Guiguet M. 2006. Xenobiotic metabolizing genes and small-for-gestational-age births: interaction with maternal smoking. *Epidemiology* 17(1): 38–46.
65. Yamada H., Sata F., Kato EH., Saijo Y., Kataoka S., Morikawa M., Shimada S., Yamada T., Kishi R., Minakami H. 2004. A polymorphism in the CYP17 gene and intrauterine fetal growth restriction. *Mol Hum Reprod* 10(1): 49–53.
66. Yang CY. 2004. Drinking water chlorination and adverse birth outcomes in Taiwan. *Toxicology* 198(1-3): 249–254.
67. Yang CY., Cheng BH., Tsai SS., Wu TN., Lin MC., Lin KC. 2000. Association between chlorination of drinking water and adverse pregnancy outcome in Taiwan. *Environ Health Perspect* 108(8): 765–768.
68. Yang CY., Xiao ZP., Ho SC., Wu TN., Tsai SS. 2007. Association between trihalomethane concentrations in drinking water and adverse pregnancy outcome in Taiwan. *Environ Res* 104(3): 390–395.
69. Jaakkola JJK., Magnus P., Skrondal A., Hwang B-F., Becher G., Dybing E. 2001. Foetal growth and duration of gestation relative to water chlorination. *Occup Environ Med* 58(7): 437–442.
70. Jauniaux E., Burton GJ. 2007. Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the feto-placental unit. *Early Hum Dev* 83(11): 699–706.
71. Jourenkova N., Reinikainen M., Bouchardy C., Dayer P., Benhamou S., Hirvonen A. 1998. Larynx cancer risk in relationship to glutathione S-transferase M1 and T1 genotypes and tobacco smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7: 19–23.
72. Källén BAJ., Robert E. 2000. Drinking water chlorination and delivery outcome—a registry-based study in Sweden. *Reprod Toxicol* 14(4): 303–309.
73. Kanitz S., Franco Y., Patrone V., Caltabellotta M., Raffo E., Riggi C., Timitilli D., Ravera G. 1996. Association between drinking water disinfection and somatic parameters at birth. *Environ Health Perspect* 104(5): 516–520.
74. Karahalil B., Emerce E., Kocabaş NA., Akkaş E. 2011. Associations between GSTM1 and OGG1 Ser326Cys polymorphisms and smoking on chromosomal damage and birth growth in mothers. *Mol Biol Rep* 38(5):2911–2918.
75. Kelada SN., Eaton DL., Wang SS., Rothman NR., Khoury MJ. 2003. The role of genetic polymorphism in environmental health. *Environ Health Perspect* 111(8): 1055–1064.

76. King WD., Dodds L., Allen AC. 2000. Relation between stillbirth and specific chlorination by-products in public water supplies. *Environ Health Perspect* 108(9): 883–886.
77. King WD., Doods L., Armson BA., Allen AC., Fell DB., Nimrod C. 2004. Exposure assessment in epidemiologic studies of adverse pregnancy outcomes and disinfection byproducts. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 14(6): 466–72.
78. Kishi R., Sata F., Yoshioka E., Ban S., Sasaki S., Konishi K., Washino N. 2008. Exploiting gene-environment interaction to detect adverse health effects of environmental chemicals on the next generation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 102(2): 191–203.
79. Kline J., Stein Z., Susser M. 1989. *Conception to Birth: The Epidemiology of Prenatal Development*. New York: Oxford University Press.
80. Klotz JB., and Pyrch LA. 1998. A Case-Control Study of NeuralTube Defects and Drinking Water Contaminants, NTIS PB98-111644. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA.
81. Klotz JB., Pyrch LA. 1999. Neural tube defects and drinking water disinfection by-products. *Epidemiology* 10(4): 383–390.
82. Kraft P., Hunter D. 2005. Integrating epidemiology and genetic association: the challenge of gene–environment interaction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360(1460): 1609–1616.
83. Kramer MD., Lynch CF., Isacson P., Hanson JW. 1992. The association of waterborne chloroform with intrauterine growth retardation. *Epidemiology* 3(5): 407–413. doi:10.1097/00001648-199209000-00005.
84. Kramer MS. 1987. Determinants of low birthweight: methodological assessment and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization* 65(5): 663–737.
85. Kukla L., Hrubá D., Tyrlik M. 2001. Smoking and damages of reproduction: evidence of ELSPAC. European Longitudinal Study of the Pregnancy and childhood. *Cent Eur J Public Health* 9(2): 59–63.
86. Leonardi-Bee J., Smyth A., Britton J., Coleman T. 2008. Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 93(5): F351–61.
87. Lewis C., Suffet IH., Hoggatt K., Ritz B. 2007. Estimated effects of disinfection by-products on preterm birth in a population served by a single water utility. *Environ Health Perspect* 115(2): 290–5.
88. Lewis C., Suffet IH., Ritz B. 2006. Estimated effects of disinfection by-products on birth weight in a population served by a single water utility. *Am J Epidemiol* 163(1) :38–47.

89. Lynberg M., Nuckols JR., Langlois P., Ashley D., Singer P., Mendola P., Wilkes C., Krapfl H., Miles E., Speight V., Lin B., Small L., Miles A., Bonin M., Zeitz P., Tadmok A., Henry J., Forrester MB. 2001. Assessing exposure to disinfection by-products in women of reproductive age living in Corpus Christi, Texas, and Cobb County, Georgia: descriptive results and methods. *Environ Health Perspect* 109(6): 597–604.
90. Luke B., Brown MB. 2007. Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcomes with increasing maternal age. *Hum. Reprod.* 22(5): 1264–1272.
91. Magno LA., Talbot J., Talbot T., Borges Santos AM., Souza RP., Marin LJ., Moreli ML., de Melo PRS., Correa RX., Santos FR., Di Pietro G. 2009. Glutathione S-Transferase variants in a Brazilian population. *Pharmacology* 83(4): 231–236.
92. Matsuno K., Kubota T., Matsukura Y., Ishikawa H., Iga T. 2004. Genetic analysis of glutathione S-transferase A1 and T1 polymorphisms in a Japanese population. *Clin Chem Lab Med* 42(5): 560–562.
93. McIlwain CC., Townsend DM., Tew KD. 2006. Glutathione S-transferase polymorphisms: cancer incidence and therapy. *Oncogene* 25(11):1639–1648.
94. Mendola P., Moysich KB., Freudenheim JL., Shields PG., Schisterman EF., Graham S., Vena JE., Marshall JR., Ambrosone CB. 1998. Risk of spontaneous abortion, cigarette smoking, and genetic polymorphisms in NAT2 and GSTM1. *Epidemiology* 9(6): 666–667.
95. Morris RD., Audet A-M., Angelillo IF., Chalmers TC., Mosteller F. 1992. Chlorination, chlorination by-products and cancer: a meta analysis. *Am JPublic Health* 82(7): 955–963.
96. Murphy PA., Craun GF. 1999. Balancing microbial and chemical risks. In: Singer PC, ed. *Formation and control of disinfection by-products in drinking water*. Denver, CO: American Water Works Association, 119–138.
97. Narotsky MG., Pegram RA., Kavlock RJ. 1997. Effect of dosing vehicle on the developmental toxicity of bromochloromethane and carbon tetrachloride in rats. *Fundam Appl Toxicol* 40: 30–36.
98. Nieuwenhuijsen MJ., Grellier J., Smith R., Iszatt N., Bennett J., Best N., Toledano M. 2009. The epidemiology and possible mechanisms of disinfection by-products in drinking water. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* 367(1904): 4043–4076.
99. Nieuwenhuijsen MJ., Smith R., Golfinopoulos S., Best N., Bennett J., Aggazzotti G., Righi E., Fantuzzi G., Bucchini L., Cordier S., Villanueva CM., Moreno V., La Vecchia C., Bosetti C., Vartiainen T., Rautiu R., Toledano M., Iszatt N., Grazuleviciene R., Kogevinas M. 2009a. Health impacts of long-term exposure to disinfection by-products in drinking water in Europe: HIWATE. *Journal of Water and Health* 7(2): 185–207. doi:10.2166/wh.2009.073

100. Nieuwenhuijsen MJ., Toledano MB., Bennett J., Best N., Hambly P., de Hoogh C., Wellesley D., Boyd PA., Abramsky L., Dattani N., Fawell J., Briggs D., Jarup L., Elliott P. 2008. Chlorination disinfection by-products and risk of congenital anomalies in England and Wales. *Environ Health Perspect* 116(2): 216–222.
101. Nieuwenhuijsen MJ., Toledano MB., Eaton NE., Fawell J., Elliott P. 2000a. Chlorination disinfection byproducts in water and their association with adverse reproductive outcomes: a review. *Occup Environ Med* 57(2):73–85.
102. Nieuwenhuijsen MJ., Toledano MB., Elliott P. 2000b. Uptake of chlorination disinfection by-products; a review and a discussion of its implications for exposure assessment in epidemiological studies. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 10(6 Pt 1): 586–99. Review
103. Nijiati K., Satoh K., Otani K., Kimata Y., Ohtaki M. 2008. Regression analysis of maternal smoking effect on birth weight. *Hiroshima J Med Sci* 57(2): 61–67.
104. Nikolaou A., Golfopoulos S., Rizzo L., Lofrano G., Lekkas T., Belgiorno V. 2005. Optimisation of analytical methods for the determination of DBPs: Application to drinking waters from Greece and Italy. *Desalination* 176(1-3): 25–36.
105. Nukui T., Day RD., Sims CS., Ness RB., Romkes M. 2004. Maternal/newborn GSTT1 null genotype contributes to risk of preterm, low birth weight infants. *Pharmacogenetics* 14(9): 569–576.
106. Oberg S., Ge D., Cnattingius S, Svensson A, Treiber FA, Snieder H, Iliadou A. 2007. Ethnic Differences in the Association of Birth Weight and Blood Pressure. *Am J Hypertens* 20(12): 1235–1241.
107. Office of the Surgeon General Women and smoking: a report of the Surgeon General. 2001. Department of Health and Human Services; Washington, DC, USA. Available online: http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/sgr_2001/sgr_women_chapters.htm (accessed on September 14, 2008).
108. Ohmi H., Hirooka K., Mochizuki Y. 2002. Fetal growth and the timing of exposure to maternal smoking. *Pediatr Int* 44(1): 55–59.
109. Olden K., Guthrie, J. 2001. Genomics: implications for toxicology. *Mutat Res* 473(1): 3–10.
110. Olden, K. 1993. Opportunities in environmental health science research. *Environ Health Perspect* 101(1): 6–7.
111. Oliveira E., Marsh S, van Booven DJ, Amorim A, Prata MJ, McLeod HL. 2007. Pharmacogenetically relevant polymorphisms in Portugal. *Pharmacogenomics* 8: 703–712.
112. Olsen J., Bech B. 2009. Caffeine intake during pregnancy. *Obstetric Anesthesia Digest* 29(3):137. doi: 10.1097/01.aoa.0000358407.32790.95

113. Park EY., Hong YC., Lee KH., Im MW., Ha E., Kim YJ., Ha M. 2008. Maternal exposure to environmental tobacco smoke, GSTM1/T1 polymorphism and oxidative stress. *Reprod Toxicol* 26(3-4): 197–202.
114. Parl FF. 2005. Glutathione S-transferase genotypes and cancer risk. *Cancer Lett* 221(2): 123–129.
115. Patelarou E., Kargaki S., Stephanou EG., Nieuwenhuijsen M., Sourtzi P., Gracia E., Chatzi L., Koutis A., Kogevinas M. 2011. Exposure to brominated trihalomethanes in drinking water and reproductive outcomes. *Occup Environ Med* 68(6): 438–445.
116. Paumgartten FJR. 2010. Influence of Maternal Toxicity on the Outcome of Developmental Toxicity Studies. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 73(13-14): 944–951.
117. Pegram RA., Andersen ME., Warren SH., Ross TM., Claxton LD. 1997. Glutathione S-Transferase-Mediated Mutagenicity of Trihalomethanes in *Salmonella typhimurium*: Contrasting Results with Bromodichloromethane and Chloroform. *Toxicol Appl Pharmacol* 144(1): 183–188.
118. Pemble S., Schroeder KR., Spencer SR., Meyer DJ., Hallier E., Bolt HM., Ketterer B., Taylor JB. 1994. Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem J* 300(Pt 1): 271–276.
119. Pemble SE., Wardle AF., Taylor JB. 1996. Glutathione S-transferase class Kappa: characterization by the cloning of rat mitochondrial GST and identification of a human homologue. *Biochem J* 319(Pt 3): 749–754.
120. Perera FP., Jedrychowski W., Rauh V., Whyatt RM. 1999. Molecular epidemiologic research on the effects of environmental pollutants on the fetus. *Environ Health Perspect* 107(suppl 3): 451–460.
121. Perera FP., Rauh V., Whyatt RM., Tsai WY., Bernert JT., Tu YH., Andrews H., Ramirez J., Qu L., Tang D. 2004. Molecular evidence of an interaction between prenatal environmental exposures and birth outcomes in a multiethnic population. *Environ Health Perspect* 112(5): 626–630.
122. Peter H., Deutschmann S., Reichel D., Hallier E. 1989. Metabolism of methyl chloride by human erythrocytes. *Arch Toxicol* 63(5): 351–355.
123. Piacentini S., Polimanti R., Porreca F., Martínez-Labarga C., De Stefano GF., Fuciarelli M. 2011. GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms in European and African populations. *Mol Biol Rep* 38(2): 1225–1230.
124. Plewa MJ., Wagner ED., Muellner MG., Hsu K-M., Richardson SD. 2008. Comparative mammalian cell toxicity of N-DBPs and C-DBPs. In *Disinfection by-products in*

- drinkingwater: occurrence, formation, health effects, and control* Washington, DC: American Chemical Society.
125. Plunkett J. and Muglia LJ. 2008. Genetic contributions to preterm birth: Implications from epidemiological and genetic association studies. *Annals of Medicine* 40(3): 167–195.
 126. Pollack H., Lantz PM., Frohna JG. 2000. Maternal smoking and adverse birth outcomes among singletons and twins. *Am J Public Health* 90(3): 395–400.
 127. Porter CK., Putnam SD., Hunting KL., Riddle MR. 2005. The effect of trihalomethane and haloacetic acid exposure on fetal growth in a Maryland county. *Am J Epidemiol* 162(4): 334–344.
 128. Qin X, Wu Y., Wang W., Liu T., Wang L., Hu Y., Chen D. 2007. Low organic solvent exposure and combined maternal–infant gene polymorphisms affect gestational age. *Occup Environ Med* 65(7): 482–488. doi:10.1136/oem.2007.032474.
 129. Ramos RG. and Olden K. 2008. Gene-environment interactions in the development of complex disease phenotypes. *Int J Environ Res Public Health* 5(1): 4–11.
 130. Richardson SD., Plewa MJ., Wagner ED., Schoeny R., Demarini DM. 2007. Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection by-products in drinking water: A review and roadmap for research. *Mutation Research* 636(1-3): 178–242. doi:10.1016/j.mrrev.2007.09.001.
 131. Ross MK. and Pegram RA. 2004. *In vitro* biotransformation and genotoxicity of the drinking water disinfection byproduct bromodichloromethane: DNA binding mediated by glutathione transferase theta 1-1. *Toxicol Appl Pharmacol* 195(2): 166–181. doi:10.1016/j.taap.2003.11.019.
 132. Rossjohn J., McKinsty WJ., Oakley AJ., Verger D., Flanagan J., Chelvanayagam G., Tan KL., Board PG., Parker MW. 1998. Human theta class glutathione transferase: the crystal structure reveals a sulfate-binding pocket within a buried active site. *Structure* 6(3): 309–322.
 133. Rothman N., Wacholder S., Caporaso NE., Garcia-Closas M., Buetow K., Fraumeni JF. 2001. The use of common genetic polymorphisms to enhance the epidemiologic study of environmental carcinogens. *Biochim Biophys Acta* 147(2): C1–C10.
 134. Ruddick JV., Villeneuve DC., Chu I. 1983. A teratological assessment of four trihalomethanes in the rat. *J Environ Sci Health B* 18(6): 333–349.
 135. Sable MR. and Wilkinson DS. 2000. Impact of perceived stress, major life events and pregnancy attitudes on low birth weight. *Fam Plann Perspect* 32(6): 288–294.
 136. Sasaki S, Sata F, Katoh S, et al. Saijo Y., Nakajima S., Washino N., Konishi K., Ban S., Ishizuka M., Kishi R. 2008. Adverse birth outcomes associated with maternal smoking and

- polymorphisms in the N-nitrosamine-metabolizing enzyme genes NQO1 and CYP2E1. *Am J Epidemiol* 167(6): 719–726.
137. Sasaki S., Kondo T., Sata F., Saijo Y., Katoh S., Nakajima S., Ishizuka M., Fujita S., Kishi R. 2006. Maternal smoking during pregnancy and genetic polymorphisms in the Ah receptor, *CYP1A1* and *GSTM1* affect infant birth size in Japanese subjects. *Mol Hum Reprod* 12(2): 77–83.
138. Sata F., Yamada H., Kondo T., Gong Y., Tozaki S., Kobashi G., Kato E.H., Fujimoto S., Kishi R. 2003. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and the risk of recurrent pregnancy loss. *Molecular Human Reproduction* 9(3): 165–169.
139. Savitz DA., Andrews KW., Pastore LM. 1995. Drinking water and pregnancy outcome in Central North Carolina: source, amount and trihalomethane levels. *Environ Health Perspect* 103(6): 592–596. doi:10.2307/3432436.
140. Savitz DA., Dole N., Terry JW., Zhou H., Thorp JM. 2001. Smoking and pregnancy outcome among African-American and white women in central North Carolina. *Epidemiology* 12(6): 636–642.
141. Savitz DA., Singer PC., Herring AH., Hartmann KE., Howard S., Weinberg HS., Makarushka C. 2006. Exposure to drinking water disinfection by-products and pregnancy loss. *Am J Epidemiol* 164(11): 1043–1051. doi:10.1093/aje/kwj300.
142. Savitz DA, Singer PS, Hartmann KE, Herring AH., Weinberg HS., Makarushka C., Hoffman C., Chan R., Maclehose R. 2005. Drinking water disinfection by-products and pregnancy outcome. Final report for AwwaRF Project #2579. Denver, CO: American Water Works Association Research Foundation.
143. Seidegard J. and Ekstrom G. 1997. The role of human glutathione Transferases and epoxide hydrolases in the metabolism of xenobiotics. *Environ Health Perspect* 105(Suppl 4): 791–799.
144. Selevan SG., Kimmel CA., Mendola P. 2000. Identifying critical windows of exposure for children's health. *Environ Health Perspect* 108(suppl 3): 451–455.
145. Shaw GM. and Halinka LH. 1991. Residential mobility during pregnancy for mothers of infants with or without congenital cardiac anomalies. *Arch Environ Health* 46(3): 310–312.
146. Shaw GM., Ranatunga D., Quach T., Neri E., Correa A., Neutra R. 2003. Trihalomethane exposures from municipal water supplies and selected congenital malformations. *Epidemiology* 14(2): 191–199.
147. Sorsa M., Osterman-Golkar S., Peltonen K., Saarikoski ST., Sram R. 1996. Assessment of exposure to butadiene in the process industry. *Toxicology* 113(1-3): 77–83.

148. Sram RJ., Binkova B., Dejmek J., Chvatalova I., Solansky I., Topinka J. 2006. Association of DNA adducts and genotypes with birth weight. *Mutat Res* 608(2): 121–128.
149. Stern AH. and Smith AE. 2003. An assessment of the cord blood:maternal blood methylmercury ratio: implications for risk assessment. *Environ Health Perspect* 111(12): 1465–1470.
150. Strange RC., Jones PW., Fryer AA. 2000. Glutathione S-transferase: genetics and role in toxicology. *Toxicol Lett* 15(112-113): 357–363.
151. Suh YJ., Ha EH., Park H., Kim YJ., Kime H., Hong YC. 2008. GSTM1 polymorphism along with PM10 exposure contributes to the risk of preterm delivery. *Mutation Research* 656(1-2): 62–67.
152. Szymanowski K., Chmaj-Wierzchowska K., Florek E., Opala T. 2006. Influence of tobacco smoking to development of the fetus, newborn and child--a review. *Przegl Lek* 63(10): 1135–1137.
153. Tardiff RG., Carson ML., Ginevan ME. 2006. Updated weight of evidence for an association between adverse reproductive and developmental effects and exposure to disinfection by-products. *Regul Toxicol Pharmacol* 45: 185–205.; doi:10.1016/j.yrtph.2006.03.001.
154. Thier R., Brøning T., Roos PH., Rihs HP., Golka K., Ko Y., Bolt HM. 2003. Markers of genetic susceptibility in human environmental hygiene and toxicology: the role of selected CYP, NAT and GST genes. *Int J Hyg Environ Health* 6(3): 149–71.
155. Tierney-Gumaer R. and Reifsnider E. 2008. Risk Factors for Low Birth Weight Infants of Hispanic, African American, and White Women in Bexar County, Texas. *Public Health Nurs* 25(5): 390–400.
156. Toledano MB., Nieuwenhuijsen MJ., Best N., Whitaker H., Hambly P., de Hoogh C., Fawell J., Jarup L., Elliott P. 2005. Relation of trihalomethane concentrations in public water supplies to stillbirth and birth weight in three water regions in England. *Environ Health Perspect* 113: 225–232.
157. Townsend DM. and Tew KD. 2003. The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance. *Oncogene* 22:7369–7375.
158. Tsai HJ., Liu X., Mestan K., Yu Y., Zhang S., Fang Y., Pearson C., Ortiz K., Zuckerman B., Bauchner H., Cerda S., Stubblefield PG., Xu X., Wang X. 2008. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphisms, and preterm delivery: new insights on GxE interactions and pathogenic pathways. *Hum Genet* 123: 359–369.

159. Villanueva CM., Gagniere B., Monfort C., Nieuwenhuijsen MJ., Cordier S. 2007. Sources of variability in levels and exposure to trihalomethanes. *Environmental Research* 103: 211–220.
160. Waller K., Swan SH., DeLorenze G., Hopkins B. 1998. Trihalomethanes in drinking water and spontaneous abortion. *Epidemiology* 9(2): 134–140.
161. Waller K., Swan SH., Windham GC., Fenster L. 2001. Influence of exposure assessment methods on risk estimates in an epidemiologic study of total trihalomethane exposure and spontaneous abortion. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 11(6): 522–531.
162. Wang X., Chen D., Niu T., Wang Z., Wang L., Ryan L., Smith T., Christiani DC., Zuckerman B., Xu X. 2000. Genetic susceptibility to benzene and shortened gestation: evidence of gene–environment interaction. *Am J Epidemiol* 152: 693–700.
163. Wang X., Zuckerman B., Pearson C., Kaufman G., Chen C., Wang G., Niu T., Wise P.H., Bauchner H., Xu X. 2002. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *JAMA* 287: 195–202.
164. Ward K. 2003. Genetic factors in preterm birth. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 110 (Suppl 20): 117.
165. Weisel CP. and Jo WK. 1996. Ingestion, inhalation and dermal exposure to chloroform and trichloroethane from tap water. *Environ Health Perspect* 104: 48–51.
166. Wilcox AJ. 1993. Birth weight and perinatal mortality: the effect of maternal smoking. *Am. J. Epidemiol* 137: 1098–1104.
167. Windham GC., Hopkins B., Fenster L., Swan SH. 2000. Prenatal active or passive tobacco smoke exposure and the risk of preterm delivery or low birth weight. *Epidemiology* 11: 427–433.
168. Winzer-Serhan UH. 2008. Long-term consequences of maternal smoking and developmental chronic nicotine exposure. *Front Biosci* 13: 636–649.
169. Wolff MS., Engel S., Berkowitz G., Teitelbaum S., Siskind J., Barr DB., Wetmur J. 2007. Prenatal pesticide and PCB exposures and birth outcomes. *Pediatr Res* 61(2): 243–250.
170. Wright JM., Schwartz J., Dockery DW. 2003. Effect of trihalomethane exposure on fetal development. *Occup Environ Med* 60: 173–180. doi:10.1136/oem.60.3.173.
171. Wright JM., Schwartz J., Dockery DW. 2004. The effect of disinfection by-products and mutagenic activity on birth weight and gestational duration. *Environ Health Perspect* 112: 920–925.
172. Zhu BQ., Heeschen C., Sievers RE., Karliner JS., Parmley WW., Glantz SA., Cooke JP. 2003. Second hand smoke stimulates tumor angiogenesis and growth. *Cancer Cell* 4: 191–196.

173. Zusterzeel PLM., Nelen WLDM., Roelofs HMJ., Peters WHM., Blom HJ., Steegers EAP. 2000. Polymorphisms in biotransformation enzymes and the risk for recurrent early pregnancy loss. *Mol Hum Reprod* 6(5): 474–478. doi: 10.1093/molehr/6.5.474.

MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

MOKSLO STRAIPSNIAI

- *leidiniuose, referuojamuose Mokslinės informacijos instituto duomenų bazėje „ISI Web of Science“ ir turinčiuose citavimo indeksą*
 1. Gražulevičienė, Regina; Nieuwenhuijsen, Mark J.; Vencloviėnė, Jonė; Kostopoulou-Karadanelli, Maria; Krasner, Stuart W.; Danilevičiūtė, Asta; Balčius, Gediminas [Balcius Gediminas]; , Kapustinskienė Violeta. Individual exposures to drinking water trihalomethanes, low birth weight and small for gestational age risk : a prospective Kaunas cohort study // Environmental health [elektroninis išteklis]. London : BioMed Central. ISSN 1476-069X. Vol. 10, iss. 32 (2011), p. 1-11. Prieiga per internetą: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3100244/>>. [Duomenų bazės: Science Citation Index Expanded (Web of Science)].
 2. Gražulevičienė, Regina Nieuwenhuijsen, Mark J.; Danilevičiūtė, Asta; Nadišauskienė, Rūta; Buinauskienė, Jūratė . Gene - environment interaction : maternal smoking and contribution of GSTT1 and GSTM1 polymorphisms to infant birth-weight reduction in a Kaunas cohort study // Journal of epidemiology and community health. London : British Medical Association. ISSN 0143-005X. 2010, Vol. 64, no. 7, p. 648-648. [Duomenų bazės: Science Citation Index Expanded (Web of Science); MEDLINE].
- *kituose leidiniuose, referuojamuose Mokslinės informacijos instituto duomenų bazėje „ISI Web of Science“*
 1. Gražulevičienė, Regina; Danilevičiūtė, Asta; Nadišauskienė, Ruta; Vencloviėnė, Jonė. Maternal Smoking, GSTM1 and GSTT1 Polymorphism and Susceptibility to Adverse Pregnancy Outcomes // International Journal of Environmental Research and Public Health. Basel, Switzerland : Molecular Diversity Preservation International (MDPI). ISSN 1660-4601. Vol. 6, iss. 3 (2009), p. 1282-1297. Prieiga per internetą: <<http://www.mdpi.com/1660-4601/6/3/1282>>. [Duomenų bazės: Science Citation Index Expanded (Web of Science); IndexCopernicus; PubMed / MEDLINE; Chemical Abstracts].

STRAIPSNIAI TARPTAUTINIŲ IR RESPUBLIKINIŲ KONFERENCIJŲ LEIDINIUOSE

1. Danilevičiūtė, Asta; Gražulevičienė, Regina. Geriamojo vandens taršos trihalometanais įtaka per anksti gimusių naujagimių rizikai, esant motinos genetiniam jautrumui // Žmogaus ir gamtos sauga : 17-osios tarptautinės mokslinės-praktinės konferencijos medžiaga, 2011 m. gegužės 11-13 d, birželio 16-18 d, Kaunas = Human and nature safety : proceedings of the international scientific conference. Kauno raj. : Akademija. ISSN 1822-1823. 2011, D. 1, p. 91-94.
2. Danilevičiūtė, Asta; Gražulevičienė, Regina. Genetinio jautrumo ir tabako dūmų įtaka nepalankioms nėštumo baigtims // Žmogaus ir gamtos sauga : 15-osios tarptautinės mokslinės-praktinės konferencijos medžiaga, 2009 m. gegužės 13-15 d, birželio 11-12 d, Kaunas = Human and nature safety : proceedings of the international scientific conference. Kauno raj. : Akademija, 2009. ISSN 1822-1823. D. 1, p. 123-126.
3. Kogevinas, Manolis; Patelarou, Evridiki; Villanueva, Cristina M.; Bustamante, Mariona; Cordier, Sylvaine; Gražulevičienė, Regina; Smith, Rachel B.; Stephanou, Evridips G.; Kargaki, Sophia; Gracia, Esther; Coster, Nathalie; Danilevičiūtė, Asta; Toledano, Mireille; Nieuwenhuijsen, Mark J.. Disinfection Byproducts, Polymorphism, and Susceptibility to

- Adverse Pregnancy Outcomes // Epidemiology. Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins. ISSN 1044-3983. 2011, Vol. 22, no. 1, suppl, p. 67-68.
4. Gražulevičienė, Regina; Danilevičiūtė, Asta; Vencloviėnė, Jonė; Balčius, Gediminas; Gražulevičius, Tomas. Exposure to drinking water trihalomethanes through different routes and low birth weight risk in genetically susceptible women // Epidemiology. Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins. ISSN 1044-3983. 2011, Vol. 22, no. 1, suppl, p. 168-168. Prieiga per internetą: <http://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2011/01001/Exposure_to_Drinking_Water_Trihalomethanes_Through.498.aspx#>.
 5. Gražulevičienė, Regina; Dėdelė, Audrius; Danilevičiūtė, Asta; Gražulevičius, Tomas. The association between environmental exposure to nitrogen dioxide and preterm birth in genetically susceptible women // Towards improved coordination of birth cohort research in Europe, Barcelona, 11-12 April 2011 : workshop. [Barcelona: CHICOS project], 2011. p. 23-23. Prieiga per internetą: <http://www.chicosproject.eu/assets/86/Delegate_Booklet_CHICOS_April2011_final.pdf>.
 6. Gražulevičienė, Regina; Danilevičiūtė, Asta. Maternal Smoking, GSTT1 and GSTM1 Polymorphisms and Infant Birth-Weight Reduction in a Kaunas Cohort Study // Epidemiology. [ISEE 21st Annual Conference, Dublin, Ireland, August 25-29, 2009: symposium abstracts]. Hagerstown, MD : Lippincott Williams & Wilkins. ISSN 1531-5487. Vol. 20, iss. 6, suppl. (2009), p. 108-108.
 7. Gražulevičienė, Regina; Danilevičiūtė, Asta; Nadišauskienė, Rūta; Vencloviėnė, Jonė; Buinauskienė, Jūratė; Gražulevičius, Tomas. Trihalomethanes exposure through drinking water and low birth weight risk in Kaunas cohort // Epidemiology. [ISEE 21st Annual Conference, Dublin, Ireland, August 25-29, 2009: symposium abstracts]. Hagerstown, MD : Lippincott Williams & Wilkins. ISSN 1531-5487. Vol. 20, iss. 6, suppl. (2009), p. 105-105. Prieiga per internetą: <https://isee.conference-services.net/programme.asp?conferenceID=1651&action=prog_presenters>.

PADĖKA

Esu dėkinga darbo vadovei prof.habil.dr. Reginai Gražulevičienei už vadovavimą mano moksliniam darbui, patarimus bei konsultacijas. Dėkoju Gamtos mokslų fakulteto dekanui prof. Algimantui Palauskui už patarimus rašant disertaciją, prof. Jonei Venclovienei už konsultacijas atliekant statistinę duomenų analizę, taip pat Aplinkotyros ir Biologijos katedrų darbuotojams už palaikymą.

Dėkoju visiems, kurie vienaip ar kitaip prisidėjo prie disertacijos rengimo.

Asta Danilevičiūtė

**TRIHALOMETANŲ GERIAMAJAME VANDENYJE IR
TABAKO DŪMŲ ĮTAKA NEPALANKIOMS NĖŠTUMO
BAIGTIMS, ESANT GLUTATIONO S-TRANSFERAZĖS
T1 ir M1 GENETINIAM POLIMORFIZMUI**

Daktaro disertacija

Išleido ir spausdino – Vytauto Didžiojo universiteto leidykla
(S. Daukanto g. 27, LT-44249 Kaunas)
Užsakymo Nr. K11-093. Tiražas 15 egz. 2011 09 09.
Nemokamai.