



Читать
онлайн
Read
online

Гуляева О.Н.¹, Казлицкая А.С.¹, Уланова Е.В.¹, Матошин С.В.², Шрамко С.В.²,
Жукова А.Г.¹

Генетическая ассоциация системы биотрансформации ксенобиотиков с риском гибели плодного яйца у первобеременных женщин, проживающих в промышленном городе

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк, Россия;

²Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 654005, Новокузнецк, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Каждое второе зачатие в популяции заканчивается неудачей, в 20% случаев причиной становится неразвивающаяся беременность. В общей структуре ранних репродуктивных потерь замершая беременность составляет 80%. На развитие данной патологии влияют как эндогенные, так и экзогенные факторы. Экзогенные факторы с тератогенным эффектом приводят к возникновению мутаций и закладке аномального эмбриона, что слабо прогнозируется. Особенности работы системы биотрансформации ксенобиотиков материнского организма напрямую влияют на степень тяжести воздействия этих факторов на эмбрион.

Материалы и методы. Проведено обследование 86 молодых первобеременных женщин, проживающих в Новокузнецке. У 33 из них диагностирована гибель плодного яйца, у 53 – стандартно развивавшаяся беременность. В этих группах методом полимеразной цепной реакции определены варианты генов *GSTM1* и *GSTT1* второй фазы системы биотрансформации ксенобиотиков.

Результаты. В Новокузнецке – в городе с критически высоким уровнем экологического загрязнения – за последние 25 лет зафиксирован рост в 20 раз количества замерших беременностей. Выявлена статистически достоверная связь делеционных полиморфизмов генов второй фазы системы биотрансформации ксенобиотиков с гибелью плодного яйца – *GSTM1* ($\chi^2 = 5,37$; OR – 3,18) и *GSTT1* ($\chi^2 = 10,85$; OR – 16,64), в то время как нормальные аллели ассоциированы с благополучным исходом течения беременности – *GSTM1* ($\chi^2 = 5,37$; OR – 0,13) и *GSTT1* ($\chi^2 = 10,85$; OR – 0,06).

Ограничение исследования. Исследование носит пилотный характер, поэтому в дальнейшем целесообразно увеличение выборки.

Заключение. Выявлена зависимость между активностью ферментов второй фазы системы биотрансформации ксенобиотиков и повышенным риском невынашивания первой беременности у молодых женщин, проживающих в условиях экологического неблагополучия. Результаты исследования позволяют прогнозировать возможные осложнения беременности и разрабатывать алгоритмы полноценной предгравидарной подготовки.

Ключевые слова: биотрансформация ксенобиотиков; неразвивающаяся беременность; ген *GSTM1*; ген *GSTT1*

Соблюдение этических стандартов. Обследование пациентов соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета НИИ КППЗ, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и «Правилами надлежащей клинической практики», утверждёнными приказом Минздрава России от 1 апреля 2016 г. № 200н. Каждый участник исследования дал информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании и публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Гигиена и санитария».

Для цитирования: Гуляева О.Н., Казлицкая А.С., Уланова Е.В., Матошин С.В., Шрамко С.В., Жукова А.Г. Генетическая ассоциация системы биотрансформации ксенобиотиков с риском гибели плодного яйца у первобеременных женщин, проживающих в промышленном городе. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(4): 297–302. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-4-297-302> <https://elibrary.ru/pxcefk>

Для корреспонденции: Гуляева Ольга Николаевна, ст. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк. E-mail: gulyaich1973@mail.ru

Участие авторов: Гуляева О.Н. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, редактирование; Казлицкая А.С. – сбор и обработка материала; Уланова Е.В. – сбор и обработка материала, редактирование; Матошин С.В. – сбор и обработка материала; Шрамко С.В. – концепция и дизайн исследования; Жукова А.Г. – концепция исследования, редактирование. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 15.12.2023 / Поступила после доработки: 05.02.2024 / Принята к печати: 09.04.2024 / Опубликована: 08.05.2024

Olga N. Gulyaeva¹, Anastasiya S. Kazitskaya¹, Evgeniya V. Ulanova¹, Sergey V. Matoshin², Svetlana V. Shramko², Anna G. Zhukova¹

Genetic association of the xenobiotic biotransformation system with the risk of death of the gestational sac in primigravida women living in an industrial city

¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;

²Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Every second conception in the population ends in failure, in 20% of the cases the cause is a non-developing pregnancy. In the overall structure of early reproductive losses, missed miscarriage accounts for 80%. The development of this pathology is influenced by both endogenous and exogenous factors. Exogenous factors with a teratogenic effect lead to the occurrence of mutations and the formation of an abnormal embryo, which is poorly predicted. The peculiarities of the biotransformation system of xenobiotics of the maternal organism directly affect the severity of the impact of these factors on the embryo.

Materials and methods. A survey of eighty six young primigravida women living in Novokuznetsk was conducted. 33 of them were diagnosed with the gestational sac death, 53 women had a standard developed pregnancy. Variants of the *GSTM1* and *GSTT1* genes of the second phase of the xenobiotic biotransformation system were determined in these groups by polymerase chain reaction.

Results. Novokuznetsk, a city with a critically high level of environmental pollution, has recorded a 20-fold increase in the number of missed miscarriages over the past 25 years. A statistically reliable association of deletion polymorphisms of the genes of the second phase of the xenobiotic biotransformation system with the death of the gestational sac - *GSTM1* ($\chi^2 - 5.37$; OR - 3.18) and *GSTT1* ($\chi^2 - 10.85$; OR - 16.64) was revealed, while the normal alleles were associated with a successful outcome of pregnancy - *GSTM1* ($\chi^2 - 5.37$; OR - 0.13) and *GSTT1* ($\chi^2 - 10.85$; OR - 0.06).

Limitations. The study was of a pilot nature, so it is advisable to increase the sample in the future.

Conclusion. The dependence between the activity of enzymes of the second phase of the xenobiotic biotransformation system and the increased risk of miscarriage of the first pregnancy in young women living in the conditions of ecological distress was revealed. The results of the study make it possible to predict possible pregnancy complications and elaborate algorithms for full-fledged pregravid preparation.

Keywords: biotransformation of xenobiotics; non-developing pregnancy; *GSTM1*; *GSTT1*

Compliance with ethical standards. The examination of patients corresponded to the ethical standards of the Bioethical Committee of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, elaborated in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects” as amended 2013 and the “Rules of Proper Clinical Practice” approved by Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 1, 2016 N 200n. Each participant of the study gave informed voluntary written consent to take part in the study and publish personal medical information in anonymized form in the journal “Hygiene and Sanitation”.

For citation: Gulyaeva O.N., Kazitskaya A.S., Ulanova E.V., Matoshin S.V., Shramko S.V., Zhukova A.G. Genetic association of the xenobiotic biotransformation system with the risk of death of the gestational sac in primigravida women living in an industrial city. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian Journal*. 2024; 103(4): 297–302. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-4-297-302> <https://elibrary.ru/pxcefk> (In Russ.)

For correspondence: Olga N. Gulyaeva, senior researcher of the molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation. E-mail: gulyaich1973@mail.ru

Contribution: Gulyaeva O.N. – concept and design of research, collection and processing of material, statistical processing, editing; Kazitskaya A.S. – collection and processing of material; Ulanova E.V. – collection and processing of material, editing; Matoshin S.V. – collection and processing of material; Shramko S.V. – the concept and design of the study; Zhukova A.G. – editing.

All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: December 15, 2024 / Revised: February 5, 2024 / Accepted: April 9 / Published: May 8, 2024

Введение

Система биотрансформации ксенобиотиков защищает организм от широкого спектра экзогенных веществ, обладающих канцерогенной и тератогенной активностью, а также от активных эндогенных метаболитов. Адекватность её работы приобретает особую значимость в промышленных районах с повышенным уровнем экологического загрязнения. К таким районам относится Кемеровская область – Кузбасс, где Новокузнецк занимает первое место и отнесён к городам с критически высоким уровнем экологического загрязнения. Так, средние концентрации бенз(а)пирена в Новокузнецке превышают гигиенический норматив в 5,8 раза, а суммарный риск хронической интоксикации, связанный с загрязнением атмосферного воздуха, превы-

шает приемлемый уровень в 14,4 раза, что не может не сказываться на состоянии здоровья населения, проживающего на данной территории [1]. Так, ранее нами была показана связь врождённых пороков развития с наиболее неблагоприятным сочетанием полиморфных вариантов генов первой и второй фаз системы биотрансформации ксенобиотиков, а также связь неразвивающейся беременности (НБ) с генотипом *A/A CYP1A2*1F* первой фазы системы детоксикации.

Каждое второе зачатие в человеческой популяции заканчивается неудачей, при этом около 20% в структуре репродуктивных потерь приходится на долю НБ, а если говорить о ранних репродуктивных потерях, то на долю данной патологии приходится 80%, половина из спонтанных аборт, зарегистрированных в первом триместре, происходит на сроке

7–8 нед, а ранний аборт до 5 нед часто остаётся нераспознанным [2, 3].

В 2006 г. на конгрессе FIGO «тихой пандемией», охватившей весь земной шар, была названа неразвивающаяся беременность. Необъяснимое распространение и отсутствие однозначного ответа на вопрос об этиологии, причинно-следственных факторах придавало особый вес этой проблеме [4]. Несмотря на большое количество исследований, до сегодняшнего времени нет прорывных данных в этой области, что делает актуальным изучение возможных причин рассматриваемого патологического процесса. Неразвивающаяся беременность в большинстве случаев является мультифакторной патологией. К наиболее изученным факторам относятся иммунные, генетические, анатомические, эндокринные и инфекционные [5]. Ведущими механизмами, приводящими к нарушению развития плодного яйца или его гибели, признаны инфекции, носящие смешанный характер, и сопровождающий их хронический эндометрит [6, 7]. Значительно снижают фертильность женщин аномалии анатомического строения матки, частота которых достигает 16,9%, при этом первичное невынашивание и позднее прерывание беременности чаще наблюдаются при врождённых дефектах матки в отличие от приобретённых [8].

В генезе невынашивания беременности немаловажную роль играют эндокринные факторы. Так, у 17% женщин с репродуктивными потерями (а в отдельных группах – до 68,5%) отмечаются эндокринные нарушения. Особое место среди них занимают гиперандрогенные состояния: поликистозные яичники и врождённая дисфункция коры надпочечников [9, 10]. Репродуктивные потери при отсутствии коррекции функциональных нарушений щитовидной железы составляют 57,3% против 2,2% у женщин без данной патологии, а потери беременности регистрируются преимущественно по типу НБ и приходятся на первый триместр гестации [11, 12].

При нормальном кариотипе плода причинами ранних репродуктивных потерь могут быть иммунологические факторы, играющие значимую роль в процессах оплодотворения, имплантации и плацентации. Свой вклад вносят как нарушения гуморального, так и клеточного иммунитета [13, 14]. В настоящее время установлено, что дисбаланс в эпигенетической регуляции иммунокомпетентных клеток способен влиять на процессы ацетилирования, фосфорилирования или метилирования гистоновых белков, экспрессирующих гены провоспалительных цитокинов. Известно, что пролонгирование беременности обусловлено балансом про- и противовоспалительных цитокинов [15].

Полиморфизмы генов, принимающих участие в процессах имплантации и плацентации, являются значимыми факторами риска ранних потерь беременности. Это гены белков системы гемостаза, определяющие работу факторов свёртывающей системы крови, тромбоцитарных рецепторов, белков, вовлечённых в патогенез эндотелиальной дисфункции, а также гены белков, принимающих участие в регуляции артериального давления, ингибитора активатора плазминогена и фолатного цикла [16].

Если эндогенные или материнские факторы (анатомические, эндокринные, иммунологические, инфекционные и генетические особенности женского организма) считаются условно управляемыми, то экзогенные факторы с тератогенным эффектом, приводящие к возникновению мутаций и закладке аномального эмбриона, лишь констатируются и слабо прогнозируются. Особенность работы системы биотрансформации ксенобиотиков материнского организма напрямую влияют на степень тяжести воздействия экзогенных факторов с тератогенным эффектом на эмбрион, особенно в первом триместре беременности, когда формируется фетоплацентарная система, происходит закладка органов и тканей, экстраэмбриональных структур и провизорных органов, определяющих течение и исход беременности. Неразвивающаяся беременность – наиболее частое осложнение,

возникающее именно в этот период, при этом в 40% случаев генез НБ остаётся неясным [17, 18]. Изучение генетического статуса женщин имеет особую важность для прогнозирования осложнений беременности, проведения полноценной предгравидарной подготовки, а также мониторинга течения беременности и своевременной коррекции выявленных нарушений.

Цель исследования – выявление связи между генами II фазы системы биотрансформации ксенобиотиков и гибелью плодного яйца у молодых женщин, вынашивающих первую беременность в условиях высокой экологической нагрузки крупного промышленного города.

Материалы и методы

На базе гинекологического отделения № 5 «НГКБ № 1» Новокузнецка проведён анализ 7938 историй болезни пролеченных за последние 25 лет больных с диагнозом «замершая беременность». Проведено обследование 86 женщин в возрасте от 15 до 23 лет, вынашивающих первую беременность и проживающих в разных районах Новокузнецка. Были сформированы две группы. В 1-ю группу вошли 33 первобеременные молодые женщины, у которых диагностирована гибель плодного яйца, во 2-ю – 53 женщины со стандартно развивавшейся первой беременностью, которая закончилась физиологическими родами.

Обследование пациентов соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и «Правилами надлежащей клинической практики», утверждёнными приказом Минздрава России от 1 апреля 2016 г. № 200н. Всеми участниками было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Геномную ДНК выделяли с помощью метода фенол-хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической крови [19]. Типирование генов проводили методом Real Time на приборе DTprime 4 ООО «НПО ДНК-Технология». Тест-системы для молекулярно-генетического анализа полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз (GSTs) были разработаны ИХБФМ СО РАН и синтезированы ООО «СибДНК». Сравнение частот встречаемости генотипов с целью выявления ассоциации с риском НБ проводили с использованием критерия χ^2 [20], тест на соответствие распределения генотипов равновесию Харди – Вайнберга проводили с использованием точного критерия [21].

Результаты

По архивным данным, за период с 1997 по 2023 г. абсолютное число замерших беременностей увеличилось в 20 раз – с 30 случаев до 593.

У обследованных молодых первобеременных женщин при анализе частот встречаемости генотипов глутатион-S-трансферазы класса мю M1 (*GSTM1*) в группе женщин с замершей первой беременностью статистически достоверно показана связь с высоким риском гибели плодного яйца делеционного полиморфизма *GSTM1* «–» (χ^2 – 5,37; OR – 3,18), в то время как нормальный генотип *GSTM1* «+» связан с резистентностью к данной патологии (χ^2 – 5,37; OR – 0,13) (см. таблицу).

При анализе частоты встречаемости генотипов глутатион-S-трансферазы класса тета T1 (*GSTT1*) в группе женщин с замершей первой беременностью выявлена статистически достоверная связь высокого риска остановки развития и гибели плодного яйца и делеционного генотипа (χ^2 – 10,85; OR – 16,64), в то время как нормальный генотип связан с резистентностью к данной патологии (χ^2 – 10,85; OR – 0,06) (см. таблицу).

Полиморфизм генов *GSTM1* и *GSTT1* второй фазы системы биотрансформации ксенобиотиков

Polymorphism of the *GSTM1* and *GSTT1* genes of the second phase of the xenobiotic biotransformation system

Группа Group	Генотип / Genotype			
	<i>GSTM1</i>		<i>GSTT1</i>	
	Норма Norm	Делеция Deletion	Норма Norm	Делеция Deletion
Женщины с неразвивающейся беременностью, $n = 33$ Women with non-developing pregnancy $n = 33$	20	13	25	8
Контроль, $n = 53$ Control, $n = 53$	44	9	52	1
χ^2	5.37	5.37	10.85	10.85
OR	0.13	3.18	0.06	16.64

Примечание. χ^2 и OR – критерии различий распределений генотипов в контроле и у женщин с неразвивающейся беременностью.

Note: χ^2 and OR are criteria for the differences of genotype distributions in the control and in women with non-developing pregnancy.

Обсуждение

Система глутатион-S-трансфераз, обеспечивающая вторую фазу детоксикации за счёт биотрансформации эндогенных веществ и ксенобиотиков, играет важную роль в процессах обеспечения и поддержания нормальной жизнедеятельности человеческого организма. Это особенно актуально, когда речь идёт о вынашивании беременности в условиях экологического напряжения. Полиморфизм генов GSTs определяет синтез продуктов с различной ферментативной активностью, что влияет на скорость мутационного процесса и, как следствие, на возникновение и развитие различных патологических процессов [22, 23]. Делеционный полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 затрагивает структурную часть соответствующих генов и в гомозиготном состоянии приводит к полному отсутствию ферментативной активности кодируемых белков, что повышает восприимчивость организма к вредным воздействиям.

Многочисленные исследования показывают связь полиморфных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* с возникновением злокачественных новообразований, болезнями лёгких и верхних дыхательных путей, диабетом II типа [24–29].

Ранее нами была показана связь НБ женщинами с генотипом *A/A CYP1A2*1F* первой фазы системы биотрансформации ксенобиотиков, определяющим высокую индуцибельность и активность кодируемого фермента [30], а также связь врождённых пороков развития с наиболее неблагоприятным сочетанием полиморфных вариантов генов первой и второй фаз системы детоксикации [31].

В данном исследовании выявлена статистически достоверная связь гибели плодного яйца у молодых первоберемен-

ных женщин с делеционным полиморфизмом генов *GSTM1* ($\chi^2 = 5,37$; OR = 3,18) и *GSTT1* ($\chi^2 = 10,85$; OR = 16,64), в то время как нормальные аллели определяют резистентность к данной патологии – *GSTM1* ($\chi^2 = 5,37$; OR = 0,13), *GSTT1* ($\chi^2 = 10,85$; OR = 0,06). Поскольку половина спонтанных аборт, зарегистрированных в первом триместре, происходит на сроке 7–8 нед, а ранний аборт до 5 нед часто остаётся нераспознанным, можно предполагать значительную роль в развитии этих процессов несовместимых с жизнью мутаций, частота которых возрастает в случае низкой активности ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков, особенно у женщин, проживающих в условиях высокой экологической нагрузки. В результате, когда женщина имеет аномальный делеционный полиморфизм этих генов, определяющий низкую активность выведения ксенобиотиков из организма, мы наблюдаем развитие различных патологических осложнений беременности, вплоть до гибели плодного яйца. Нормальные аллели генов *GSTT1* и *GSTM1* обеспечивают относительную достаточность системы детоксикации и сопротивляемости высокой антропогенной нагрузке, и течение беременности у женщин с данной формой генов протекает физиологично с благоприятным родоразрешением.

Анализ частот встречаемости между сочетаниями делеционных форм генов *GSTT1/GSTM1* и НБ не показал достоверной связи в данной группе, однако мы считаем целесообразным изучение полиморфизма генов I фазы системы биотрансформации ксенобиотиков и рассмотрение сочетаний форм генов I и II фаз системы детоксикации, что, возможно, выявит подобные взаимосвязи и станет одним из диагностических критериев невынашивания беременности.

Ограничения исследования. Исследование носило пилотный характер, поэтому в дальнейшем целесообразно увеличение выборки.

Заключение

Выявлена зависимость повышенного риска невынашивания первой беременности по причине гибели плодного яйца от активности ферментов второй фазы системы биотрансформации ксенобиотиков у молодых женщин, проживающих в условиях экологического неблагополучия. Показана статистически достоверная связь данной патологии с делеционным полиморфизмом генов глутатион-S-трансфераз класса мю и тета (*GSTM1* и *GSTT1*). Эти данные свидетельствуют о важной роли адекватной работы системы биотрансформации ксенобиотиков в условиях повышенной экологической нагрузки и формировании и развитии здорового эмбриона, особенно у молодых первобеременных женщин, так как задержка погибшего плодного яйца в матке сопряжена с потенциально опасными гемостазиологическими и инфекционно-воспалительными осложнениями и отрицательно влияет на репродуктивную функцию в последующем.

Изучение генетического статуса женщин имеет особую важность для прогнозирования осложнений беременности, проведения полноценной предгравидарной подготовки, а также мониторинга течения беременности и своевременной коррекции.

Литература

(п. п. 8, 11, 13, 15, 19, 23, 28 см. References)

- Кислицына В.В., Ликонцева Ю.С., Суржиков Д.В., Голиков Р.А. Сравнительная оценка риска нарушения здоровья населения двух промышленных центров Кузбасса от воздействия атмосферных загрязнений. *Медицина труда и промышленная экология*. 2023; 63(7): 468–73. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-7-468-473>. <https://elibrary.ru/kxbtoy>
- Беспалова О.Н. Генетика невынашивания беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2007; 56(1): 81–95. <https://elibrary.ru/hznunb>
- Баранов В.С. *Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины*. СПб.: Н-Л; 2009. <https://elibrary.ru/urffur>
- Радзинский В.Е. *Неразвивающаяся беременность*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. <https://elibrary.ru/pzaaok>
- Доброхотова Ю.Э., Мандрыкина Ж.А., Наримова М.Р. Несостоявшийся выкидыш. Причины и возможности реабилитации. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016; 16(4): 85–90. <https://doi.org/10.17116/rosakush201616485-90> <https://elibrary.ru/wjhftr>
- Кохно Н.И., Самойлова Т.Е., Докулаева Ш.А. Прегравидарные прогностические критерии децидуита. *Гинекология*. 2019; 21(2): 58–65. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.2.190221> <https://elibrary.ru/jlscxa>
- Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Шадрова П.А. Современный взгляд на инфекционный фактор и возможные патогенетические механизмы ранних репродуктивных потерь. *Проблемы репродукции*. 2020; 26(3): 23–30. <https://doi.org/10.17116/repro20202603123> <https://elibrary.ru/wmqfex>

Original article

9. Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н., Апресян С.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е. и др. *Предиктивное акушерство*. М.: StatusPraesens; 2021. <https://elibrary.ru/phhuef>
10. Радзинский В.Е., Оразмурдова Л.Д. *Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации*. М.: StatusPraesens; 2018. <https://elibrary.ru/gkkvvr>
12. Татарова Н.А., Петрова С.В., Айрапетян М.С. Осложнения беременности на фоне аутоиммунного тиреоидита. *Эффективная фармакотерапия*. 2018; (37): 4–11. <https://elibrary.ru/yturkh>
14. Баклейчева М.О., Беспалова О.Н., Иващенко Т.Е. Роль экспрессии HLA I класса (G, E и C) в ранних репродуктивных потерях. *Акушерство и гинекология*. 2020; (2): 30–6. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.2.30-36> <https://elibrary.ru/lzvmva>
16. Иванова О.Ю., Пономарева Н.А., Коростелева Е.С., Хруслов М.В. Способ прегестационного прогнозирования рецидива ранних репродуктивных потерь и первичной плацентарной недостаточности. Патент РФ № 2709246; 2019. <https://elibrary.ru/trwxog>
17. Милованов А.П., Ожиганова И.Н. Эмбриохориальная недостаточность: анатомофизиологические предпосылки, обоснование, дефиниции и патогенетические механизмы. *Архив патологии*. 2014; 76(3): 4–8. <https://elibrary.ru/stsgpx>
18. Ланшакова П.Е. Об особенностях неразвивающейся беременности на ранних сроках у перво- и повторноремеменных женщин. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2016; 18(12): 67–70. <https://elibrary.ru/xhjend>
20. Спицын В.А. *Биохимический полиморфизм человека (антропологические аспекты)*. М.: МГУ; 1985.
21. Артамонова В.Г. Актуальные проблемы промышленной экологии и профилактики профессиональных заболеваний. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1998; (1): 38–42.
22. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Гуткина Н.И., Лактионова И.П., Макарова С.И., Митрофанов Д.В. и др. Гены и ферменты системы метаболизма ксенобиотиков в онкопатологии. *Вопросы медицинской химии*. 1997; 43(5): 330–7. <https://elibrary.ru/szeejj>
24. Коротина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., Целоусова О.С., Загидуллин Ш.З., Викторова Т.В. Анализ полиморфных вариантов генов ферментов антиоксидантной защиты и их связь с развитием хронической обструктивной болезни легких у жителей Республики Башкортостан. *Генетика*. 2009; 45(7): 967–76. <https://elibrary.ru/kptjth>
25. Гра О.А., Кожекбаева Ж.М., Скотникова О.И., Литвинов В.И., Наседкина Т.В. Анализ генетической предрасположенности к туберкулезу лёгких в русской популяции. *Генетика*. 2010; 46(2): 230–8. <https://elibrary.ru/loixy>
26. Лузина Ф.А., Дорошилова А.В., Смирнов В.Ю., Казичкая А.С., Гуляева О.Н., Ядыкина Т.К. и др. Анализ полиморфизма генов II фазы биотрансформации ксенобиотиков (*GSTM1* и *GSTT1*) у шорского биотрансформации населения Кемеровской области: к проблеме различий в показателях смертности от злокачественных новообразований. *Медицина в Кузбассе*. 2017; 16(4): 18–23. <https://elibrary.ru/zofqxb>
27. Азарова Ю.Э., Конопля А.И., Полоников А.В. Полиморфизм генов глутатион S-трансфераз и предрасположенность к сахарному диабету 2 типа у жителей Центрального Черноземья. *Медицинская генетика*. 2017; 16(4): 29–34. <https://elibrary.ru/yipftn>
29. Гуляева О.Н., Казичкая А.С., Алексеева М.В., Ренге Л.В., Жукова А.Г. К вопросу о взаимосвязи частоты врождённых пороков развития плода у женщин промышленного региона с полиморфизмом генов системы биотрансформации. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(7): 585–90. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-7-585-590> <https://elibrary.ru/xwptbf>
30. Гуляева О.Н., Жукова А.Г., Казичкая А.С., Лузина Ф.А., Алексеева М.В., Ренге Л.В. и др. Степень антропогенной нагрузки, полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков и врождённые пороки развития плода как звенья одной цепи. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(7): 658–62. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-7-658-662> <https://elibrary.ru/tavxmv>
31. Гуляева О.Н., Казичкая А.С., Уланова Е.В., Матошин С.В., Чифранова М.В., Ренге Л.В. и др. Связь полиморфизма гена *CYP1A2* (rs762551) с риском развития рака молочной железы и невынашивания первой беременности. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(8): 848–52. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-8-848-52> <https://elibrary.ru/sfhipn>

References

1. Kisilitsyna V.V., Likontseva Yu.S., Surzhikov D.V., Golikov R.A. Comparative assessment of the risk of health disorders of the population of two industrial centers of Kuzbass from exposure to atmospheric pollution. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2023; 63(7): 468–73. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-7-468-473> <https://elibrary.ru/kxbtoy> (in Russian)
2. Беспалова О.Н. Genetics of pregnancy miscarriage. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2007; 56(1): 81–95. <https://elibrary.ru/hznunb> (in Russian)
3. Baranov V.S. *Genetic Passport – the Basis of Individual and Predictive Medicine [Geneticheskii pasport – osnova individual'noi i prediktivnoi meditsiny]*. St. Petersburg: N-L; 2009. <https://elibrary.ru/urfuru> (in Russian)
4. Radzinskiy V.E. *Non-developing Pregnancy [Nerazvivayushchayasya beremennost']*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. <https://elibrary.ru/pzaaok> (in Russian)
5. Dobrokhotova Yu.E., Mandrykina Zh.A., Narimanova M.R. Missed abortion: Reasons and possibilities for rehabilitation. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2016; 16(4): 85–90. <https://doi.org/10.17116/rosakush201616485-90> <https://elibrary.ru/wjhftt> (in Russian)
6. Kohno N.I., Samoilova T.E., Dokudaeva Sh.A. Pregravid prognostic criteria of decidualitis. *Ginekologiya*. 2019; 21(2): 58–65. <https://doi.org/10.26442/2079569.6.2019.2.190221> <https://elibrary.ru/jlecha> (in Russian)
7. Dobrokhotova Yu.E., Bondarenko K.R., Shadrova P.A. Current view on infectious factor of early reproductive losses and possible pathogenetic mechanisms. *Problemy reproduktivnoi meditsiny*. 2020; 26(3): 23–30. <https://doi.org/10.17116/repro20202603123> <https://elibrary.ru/wmqfex> (in Russian)
8. Vacchio M.S., Hodes R.J. Fetal expression of Fas ligand is necessary and sufficient for induction of CD8 T cell tolerance to the fetal antigen H-Y during pregnancy. *J. Immunol.* 2005; 174(8): 4657–61. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.8.4657>
9. Radzinskiy V.E., Knyazev S.A., Kostin I.N., Апресян С.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., et al. *Predictive Obstetrics [Prediktivnoe akusherstvo]*. Moscow: StatusPraesens; 2021. <https://elibrary.ru/phhuef> (in Russian)
10. Radzinskiy V.E., Orazmuradova L.D. *Early Pregnancy. From Prenatal Preparation to Healthy Gestation [Beremennost' rannikh srokov. Ot pregravidarnoy podgotovki k zdorovoy gestatsii]*. Moscow: StatusPraesens; 2018. <https://elibrary.ru/gkkvvr> (in Russian)
11. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H., Dosiou C., et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017; 27(3): 315–89. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
12. Татарова Н.А., Петрова С.В., Айрапетян М.С. Complications of pregnancy on the background of autoimmune thyroiditis. *Эффективная фармакотерапия*. 2018; (37): 4–11. <https://elibrary.ru/yturkh> (in Russian)
13. Kwak-Kim J., Han A.R., Gilman-Sachs A., Fishel S., Leong M., Shoham Z. Current trends of reproductive immunology practices in *in vitro* fertilization (IVF) – a first world survey using IVF-Worldwide.com. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2013; 69(1): 12–20. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2012.01183.x>
14. Bakleicheva M.O., Беспалова О.Н., Иващенко Т.Е. Role of class I HLA (G, E, and C) expression in early reproductive losses. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020; (2): 30–6. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.2.30-36> <https://elibrary.ru/lzvmva> (in Russian)
15. El Hachem H., Crepau V., May-Panloup P., Descamps P., Legendre G., Bouet P.E. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int. J. Women's Health*. 2017; 9: 331–45. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S100817>
16. Ivanova O.Yu., Ponomareva N.A., Korosteleva E.S., Khruslov M.V. Method of pregestational prediction of recurrence of early reproductive losses and primary placental insufficiency. Патент RU № 2709246; 2019. <https://elibrary.ru/trwxog> (in Russian)
17. Miilovanov A.P., Ozhiganova I.N. Embryochorionic insufficiency: anatomical and physiological perspectives, justification, definitions and pathogenetic mechanisms. *Arkhiv patologii*. 2014; 76(3): 4–8. <https://elibrary.ru/stsgpx> (in Russian)
18. Lanschachakova P.E. Primigravidae and multigravidae: the features of non-developing pregnancy in the early stages. *Zhurnal nauchnykh statei «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke»*. 2016; 18(12): 67–70. <https://elibrary.ru/xhjend> (in Russian)
19. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. *Molecular Cloning: a Laboratory Manual. In 3 Volumes*. 2nd ed. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.
20. Spitsyn V.A. *Human Biochemical Polymorphism (Anthropological Aspects) [Biokhimicheskii polimorfizm cheloveka (antropologicheskie aspekty)]*. Moscow: MSU; 1985. (in Russian)
21. Artamonova V.G. Actual problems of industrial ecology and prevention of occupational diseases. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 1998; (1): 38–42. (in Russian)
22. Lyakhovich V.V., Vavilin V.A., Gutkina N.I., Laktionova I.P., Makarova S.I., Mitrofanov D.V., et al. Oncopathology: The genes and enzymes of the xenobiotic-metabolizing system. *Voprosy meditsinskoi khimii*. 1997; 43(5): 330–7. <https://elibrary.ru/szeejj> (in Russian)
23. Fropa C. Glutathione transferases in the genomics era: New insights and perspectives. *Biomol. Eng.* 2006; 23(4): 149–69. <https://doi.org/10.1016/j.bioeng.2006.05.020>
24. Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., Cilousova O.S., Zagidullin Sh.Z., Viktorova T.V. Polymorphism of the genes for antioxidant defense enzymes and their association with the development of chronic obstructive pulmonary disease in the population of Bashkortostan. *Russ. J. Genet.* 2009; 45(7): 848–56. <https://doi.org/10.1134/S1022795409070138> <https://elibrary.ru/mwtxnz>
25. Gra O.A., Kozhekbayeva Z.M., Skotnikova O.I., Litvinov V.I., Nasedkina T.V. Analysis of genetic predisposition to pulmonary tuberculosis in native Russians. *Russ. J. Genet.* 2010; 46(2): 230–8. <https://doi.org/10.1134/S1022795410020146> <https://elibrary.ru/mxmbob>
26. Luзина F.A., Doroshilova A.V., Smirnov V.Yu., Kazitskaya A.S., Gulyaeva O.N., Yadykina T.K., et al. Analysis of polymorphism of the genes of the phase II of xenobiotics biotransformation (*GSTM1*, *GSTT1*) in the Shorians and alien population of the Kemerovo Region: the problem of the differences in mortality rate from malignant neoplasms. *Meditsina v Kuzbasse*. 2017; 16(4): 18–23. <https://elibrary.ru/zofqxb> (in Russian)
27. Azarova Yu.E., Konoplya A.I., Polonikov A.V. Genetic variation in genes for glutathione S-Transferases and susceptibility to type 2 diabetes mellitus

- in Central Chernozem region of Russia. *Meditinskaya genetika*. 2017; 16(4): 29–34. <https://elibrary.ru/yypiftn> (in Russian)
28. Phuthong S., Settheetham-Ishida W., Natphopsuk S., Ishida T. Genetic polymorphism of the glutathione S-transferase Pi 1 (GSTP1) and susceptibility to cervical cancer in human papilloma virus infected northeastern Thai women. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2018; 19(2): 381–5. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.2.381>.
29. Gulyaeva O.N., Kazitskaya A.S., Alekseeva M.V., Renge L.V., Zhukova A.G. The relationship between the frequency of congenital malformations in newborns of women residing in an industrial region with the polymorphism of the genes of the biotransformation system. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2018; 97(7): 585–90. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-7-585-590> <https://elibrary.ru/xwpbtf> (in Russian)
30. Gulyaeva O.N., Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Luzina F.A., Alekseeva M.V., Renge L.V., et al. The degree of anthropogenic load, gene polymorphism of the xenobiotic biotransformation system and congenital malformations as links in the same chain. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021; 100(7): 658–62. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-7-658-662> <https://elibrary.ru/tavxmv> (in Russian)
31. Gulyaeva O.N., Kazitskaya A.S., Ulanova E.V., Matoshin S.V., Chifranova M.V., Renge L.V., et al. Association of *CYP1A2* gene polymorphism (rs762551) with the risk of breast cancer and miscarriage of the first pregnancy. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(8): 848–52. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-8-848-52> <https://elibrary.ru/sfhipn> (in Russian)

Информация об авторах:

Гуляева Ольга Николаевна — ст. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: Gulyaich1973@mail.ru

Казитская Анастасия Сергеевна — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк, Россия

Уланова Евгения Викторовна — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк, Россия

Матюшин Сергей Васильевич — врач акушер-гинеколог, аспирант каф. акушерства и гинекологии, НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 654005, Новокузнецк, Россия

Шрамко Светлана Владимировна — доктор мед. наук, доцент, профессор каф. акушерства и гинекологии, НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, 654005, Новокузнецк, Россия

Жукова Анна Геннадьевна — доктор биол. наук, доцент, зав. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк, Россия

Information about the authors:

Olga N. Gulyaeva, senior researcher, Lab. of molecular genetics and experimental research of the Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2225-6923> E-mail: Gulyaich1973@mail.ru

Anastasia S. Kazitskaya, MD, PhD, senior researcher of the Lab. of molecular genetics and experimental research of the Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8292-4810>

Evgenia V. Ulanova, MD, PhD, senior researcher of the Lab. of molecular genetics and experimental research of the Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2657-3862>

Sergey V. Matoshin, an obstetrician-gynecologist, graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2805-6829>

Svetlana V. Shramko, MD, PhD, DSci., Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation

Anna G. Zhukova, MD, PhD, DSci., Associate Professor, Head of the Lab. of molecular genetics and experimental research of the Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-4797-7842>