

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Гуляева О.Н.¹, Кислицына В.В.¹, Жукова А.Г.¹, Казицкая А.С.¹, Ядыкина Т.К.¹,
Матошин С.В.², Шрамко С.В.²

Сочетание форм генов I и II фаз системы биотрансформации ксенобиотиков и риск нарушения течения беременности у женщин, проживающих в крупном 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. В индустриальной зоне с высоким уровнем антропогенной нагрузки проживает 90% населения Кузбасса. Новокузнецк отнесён к городам с критически высоким уровнем экологического загрязнения и риска развития болезней. Частота врождённых пороков развития в Кемеровской области в среднем в 3–5 раз превышает показатели по Российской Федерации.

Материалы и методы. Рассчитаны среднегодовые концентрации загрязняющих веществ в Новокузнецком городском округе за 2020–2022 гг. Проведено обследование 60 молодых первобеременных женщин, проживающих в Новокузнецке. Более чем в 50% случаев диагностирована гибель плодного яйца. У этих женщин методом полимеразной цепной реакции определены варианты генов CYP1A2 и GSTM1 системы биотрансформации ксенобиотиков, рассмотрены их сочетания.

Результаты. Выявлено значительное превышение ПДК бенз(а)пирена, формальдегида, взвешенных веществ и диоксида азота при уменьшении общих объёмов выбросов загрязняющих веществ в атмосферу Новокузнецка. Зафиксировано увеличение доли врождённых пороков развития в пять раз, количества замерших беременностей в 20 раз за последние 20 лет. Обнаружена статистически достоверная связь гибели плодного яйца у женщин с генотипом C/ACYP1A2*1F в сочетании с делеционным полиморфизмом гена GSTM1 ($\chi^2 = 3,94$; OR = 7,00), в то время как генотип C/ACYP1A2*1F в сочетании с нормально функционирующим геном GSTM1 «+» связан с резистентностью к невынашиванию беременности ($\chi^2 = 9,16$; OR = 0,19).

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

Заключение. Выявлены сочетания форм генов I и II фаз системы биотрансформации ксенобиотиков, связанные с неблагоприятным исходом беременности, которые могут использоваться как маркёры репродуктивных потерь и учитываться при планировании и вынашивании беременности.

Ключевые слова: предельно допустимые концентрации; бенз(а)пирен; формальдегид; система биотрансформации ксенобиотиков; замершая беременность; врождённые пороки развития; гены CYP1A2 и GSTM1

Соблюдение этических стандартов. Обследование пациентов соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета Научно-исследовательского института 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 Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н. Каждый участник исследования дал информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Гуляева О.Н., Кислицына В.В., Жукова А.Г., Казицкая А.С., Ядыкина Т.К., Матошин С.В., Шрамко С.В. Сочетание форм генов I и II фаз системы биотрансформации ксенобиотиков и риск нарушения течения беременности у женщин, проживающих в крупном промышленном городе. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(7): 754–760. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-7-754-760> <https://elibrary.ru/cqobho>

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; Кислицына В.В. – сбор и обработка материала; Жукова А.Г. – концепция исследования, редактирование; Казицкая А.С. – сбор и обработка материала; Ядыкина Т.К. – сбор и обработка материала; Матошин С.В. – сбор и обработка материала; Шрамко С.В. – концепция и дизайн исследования. 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: 02.05.2024 / Принята к печати: 19.06.2024 / Опубликовано: 31.07.2024

Olga N. Gulyaeva¹, Vera V. Kislitsyna¹, Anna G. Zhukova¹, Anastasiya S. Kazitskaya¹, Tatyana K. Yadykina¹, Sergey V. Matoshin², Svetlana V. Shramko²

Combination of gene forms of phases I and II of the xenobiotic biotransformation system and the risk of pregnancy disorders in women living in a large 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. 90% of the Kuzbass population lives in an industrial zone with a high level of anthropogenic load. Novokuznetsk is classified as a city with a critically high level of environmental pollution and the risk of developing diseases. The incidence of congenital malformations in the Kemerovo region is on average 3–5 times higher than in the Russian Federation.

Materials and methods. The average annual concentrations of pollutants in the Novokuznetsk urban district for 2020–2022 were calculated. A survey of sixty young primigravida women living in Novokuznetsk was conducted. In more than 50% of cases, gestational sac death was diagnosed. Variants of the CYP1A2 and GSTM1 genes of the xenobiotic biotransformation system were determined in these women by polymerase chain reaction, and their combinations were considered. **Results.** A significant excess of the maximum permissible concentrations of benz(a)pyrene, formaldehyde, suspended substances, and nitrogen dioxide was revealed while reducing the total volumes of pollutant emissions into the atmosphere of Novokuznetsk. There was a five-fold increase in the share of congenital malformations and a twenty-fold gain in the number of missed miscarriages over the past 20 years. A statistically reliable association of gestational sac death was found in women with the C/ACYP1A2*1F genotype in combination with a deletion polymorphism of the GSTM1 gene ($\chi^2 = 3.94$; OR = 7.00), while the C/ACYP1A2*1F genotype in combination with the normally functioning GSTM1 “+” gene is associated with the resistance to miscarriage ($\chi^2 = 9.16$; OR = 0.19).

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

Conclusion. There have been identified combinations of gene forms of phases I and II of the xenobiotic biotransformation system associated with unfavourable pregnancy outcomes which can be used as markers of reproductive losses and taken into account when planning and carrying a pregnancy.

Keywords: maximum permissible concentrations; benz(a)pyrene; formaldehyde; xenobiotic biotransformation system; missed miscarriage; congenital malformations; CYP1A2 and GSTM1 genes

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.

For citation: Gulyaeva O.N., Kislitsyna V.V., Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Yadykina T.K., Matoshin S.V., Shramko S.V. Combination of gene forms of phases I and II of the xenobiotic biotransformation system and the risk of pregnancy disorders in women living in a large industrial city. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal.* 2024; 103(7): 754–760. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-7-754-760> <https://elibrary.ru/cqobho> (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. – the concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, editing; Kislitsyna V.V. – collection and processing of material; Zhukova A.G. – the concept of the study, editing; Kazitskaya A.S. – collection and processing of material; Yadykina T.K. – collection and processing of material; Matoshin S.V. – collection and processing of material; Shramko S.V. – the concept and design of the study. 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: May 2, 2024 / Accepted: June 19, 2024 / Published: July 31, 2024

Введение

Кемеровская область – значимый для экономики страны регион, обладающий уникальными природными богатствами и большим промышленным потенциалом. Территориально население сконцентрировано в пределах индустриальной зоны с высокой плотностью производственных объектов металлургической, химической, угледобывающей и углелепелерабатывающей промышленности. Экологически опасные производства определяют высокий уровень загрязнения атмосферы и, как следствие, высокую антропогенную нагрузку на население [1–3]. Угольные отвалы содержат радиоактивные вещества, тяжёлые металлы и металлоиды (марганец, кобальт, ванадий, цинк, свинец, никель, хром, медь, мышьяк и др.). Летучие соединения свинца, мышьяка и полициклические ароматические углеводороды, образующиеся в процессе горения угольных отвалов в летний период, способны распространяться

на несколько километров [4, 5]. Не рассеиваясь в атмосферном воздухе, эти вещества осаждаются на территории Кузнецкой котловины в силу физико-географических особенностей данной территории [6].

Наибольшую потенциальную угрозу здоровью населения городов юга Кузбасса представляют бенз(а)пирен (C₂₀H₁₂), формальдегид, взвешенные вещества, диоксид азота (NO₂), фтористый водород, оксид азота (NO), оксид углерода (CO), диоксид серы (SO₂), которые относятся к I, II и III классам опасности.

Врождённые пороки развития (ВПР) лидируют в структуре причин перинатальной смертности, оказывая влияние на структуру общей смертности. В 30% случаев перинатальной потерь, особенно среди детей первого года жизни, обнаруживаются тяжёлые ВПР плода, приводящие к анатомическим нарушениям различных органов и систем [7–9]. По данным ВОЗ, в мире примерно 6% рождённых детей имеют ВПР, практически половина из них погибает, при этом

около 4,5% пороков выявляется неонатологами сразу после рождения, ещё 5% – в течение первого года жизни [10].

По данным EUROCAT (единого европейского регистра European surveillance of congenital anomalies), в мире ежегодно рождается 1,7 млн детей с ВПР, каждый десятый из них на территории Евросоюза [11].

В Российской Федерации с 1999 г. проводится постоянный мониторинг врождённых пороков развития. Частота ВПР в России составляет от 3 до 7% в зависимости от региона: в 15% случаев регистрируются пороки, несовместимые с жизнью, в 2% – грубые аномалии. У недоношенных детей общая частота ВПР регистрируется в три раза чаще, нежели у доношенных детей, – 33,2 и 10,9% соответственно [12–14].

По данным ФГУЗ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Кемеровской области», на территории Кузбасса число детей с врождёнными пороками в несколько раз превышает среднемировые показатели. В 2012 г. впервые была установлена прямая корреляционная зависимость между массой выбросов токсических загрязняющих веществ и частотой ВПР на территории области, в связи с чем Департаментом охраны здоровья населения Кемеровской области (ДЮЗН КО) был издан приказ «О проведении на территории Кемеровской области пренатальной диагностики нарушений развития ребёнка»¹ [15].

В структуре репродуктивных потерь около 20% приходится на неразвивающуюся беременность (НБ), а если говорить о ранних репродуктивных потерях, то на долю данной патологии приходится 80%, половина спонтанных аборт, зарегистрированных в первом триместре, происходит на сроке 7–8 нед, а ранний аборт до пяти недель вообще часто остаётся нераспознанным [16, 17].

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 придало особый вес этой проблеме [18]. Неразвивающаяся беременность в большинстве случаев является мультифакторной патологией. К наиболее изученным факторам относятся иммунные, генетические, анатомические, эндокринные и инфекционные, однако в 40% случаев генез НБ остаётся неясным по причине сложности выявления мутаций, приводящих к нарушениям, несовместимым с жизнью, на раннем сроке беременности [19].

Система биотрансформации ксенобиотиков (СБК) защищает организм от широкого спектра экзогенных веществ, обладающих канцерогенной и тератогенной активностью, а также от активных эндогенных метаболитов. Сбалансированность активности работы её фаз приобретает особую значимость в районах с высокой антропогенной нагрузкой и повышенным экологическим загрязнением. К таким районам относится Кемеровская область – Кузбасс, и особенно Новокузнецк, где экологическая ситуация признана наиболее сложной, а уровень загрязнения – критически высоким [20]. Проживающее на данной территории население подвергается связанной с загрязнением атмосферного воздуха хронической интоксикации, суммарный риск которой превышает приемлемый уровень более чем в 14 раз, при этом значимый вклад вносит бенз(а)пирен (средние концентрации превышают нормативные показатели практически в шесть раз) [3].

Ферменты системы детоксикации матери в норме надёжно защищают эмбрион от воздействия токсических соединений, однако «функционально ослабленные» варианты некоторых генов СБК в условиях техногенной цивилизации могут вносить свой вклад в нарушение нормального течения беременности [21–23].

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 НБ с генотипом *A/A CYP1A2*1F* первой фазы системы биотрансформации ксенобиотиков [24, 25].

Изучение генетического статуса женщин важно для прогнозирования осложнений беременности, полноценной прегравидарной подготовки, мониторинга течения беременности и своевременной коррекции выявленных нарушений.

Цель исследования – определение связанных с гибелью плодного яйца вариантов сочетания форм генов разных фаз системы метаболизма ксенобиотиков у молодых женщин, вынашивающих первую беременность, в условиях высокой экологической нагрузки крупного промышленного города.

Материалы и методы

Среднегодовые концентрации токсических веществ за период 2020–2022 гг. были рассчитаны на основе данных, предоставленных филиалом Федерального государственного бюджетного учреждения «Западно-Сибирское управление по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды». Анализ проб проводился по основным загрязняющим веществам: оксидам азота, диоксиду серы, оксиду углерода, взвешенным веществам, бенз(а)пирену, саже, а также по специфическим примесям: фтористому водороду, аммиаку, формальдегиду, фенолу, сероводороду, цианистому водороду, металлам [26]. Предельно допустимые концентрации (ПДК) данных веществ оценивались на основе СанПиН 1.2.3685–21².

Анализ частоты встречаемости ВПР проведён на основе сводных данных из роддомов Новокузнецка, подаваемых ежегодно областному специалисту по медицинской генетике.

На базе гинекологического отделения № 5 ГАУЗ КО «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1» (ГАУЗ КО «НГКБ № 1») Новокузнецка проведён анализ 7938 историй болезни пролеченных больных за последние 25 лет с диагнозом «замершая беременность» (ЗБ).

Обследовано две группы новокузнецчанок в возрасте до 23 лет, вынашивающих первую беременность. У 33 женщин диагностирована замершая беременность, 27 женщин имели стандартно развивающуюся первую беременность.

Обследование пациентов соответствовало стандартам биоэтического комитета ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний». Всеми участниками было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенол-хлороформной экстракции [27]. Типирование генов проводили методом *Real Time*. Тест-системы для молекулярно-генетического анализа полиморфизмов 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 [28], тест на соответствие распределения генотипов равновесию Харди – Вайнберга осуществляли с использованием точного критерия [29].

Результаты

В Новокузнецке суммарный объём атмосферных выбросов составил в 2020 г. 277,5 тыс. тонн, в 2021 г. – 268,3 тыс. тонн, в 2022 г. – 263,2 тыс. тонн. Относительно 2021 г. общий объём выбросов загрязняющих веществ в атмосферу города уменьшился на 5,1 тыс. тонн. Основную долю в общей массе городских выбросов в атмосферу составляют вещества с наибольшей потенциальной угрозой здоровью: оксид углерода – 66,7%; диоксид серы – 15,9%; твёрдые вещества – 8,7%; диоксид азота – 4,7%; метан – 2,6%. На долю остальных веществ приходится 1,4%. Основной вклад (91,5%) в загряз-

¹ Приказ «О проведении на территории Кемеровской области пренатальной диагностики нарушений развития ребёнка». Утв. Департаментом охраны здоровья населения Кемеровской области 8 ноября 2012 г. № 1605.

² Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания: СанПиН 1.2.3685–21. Введены в действие 01.03.2021 г.

Таблица 1 / Table 1

Среднегодовые концентрации загрязняющих веществ в Новокузнецком городском округе, выраженные в долях предельно допустимых концентраций

Average annual concentrations of pollutants in the Novokuznetsk urban district expressed in proportions of maximum permissible concentrations

Загрязняющее вещество Pollutant	Год / Year		
	2020	2021	2022
Аммиак / Ammonia	0.7	0.8	0.1
Водород фтористый / Hydrogen fluoride	0.9	1.2	0.9
Диоксид азота / Nitrogen dioxide	0.6	1.0	1.6
Взвешенные вещества Suspended substances	0.7	1.6	2.0
Бенз(а)пирен / Benz(a)pyrene	3.5	7.1	11.2
Формальдегид / Formaldehyde	0.5	1.7	3.4
Углерод (сажа) / Carbon (soot)	0.1	0.7	–
Оксид углерода / Carbon monoxide	0.5	0.5	0.8
Оксид азота / Nitric oxide	0.2	0.4	0.3
Фенол / Phenol	0.2	0.3	0.4
Диоксид серы / Sulfur dioxide	0.1	0.1	0.1

нение атмосферы вносит металлургическое производство, выбросы которого составляют 240,77 тыс. тонн в год.

В табл. 1 представлены средние концентрации атмосферных загрязнителей Новокузнецка за 2020–2022 гг. Выявлено, что среднегодовая концентрация бенз(а)пирена увеличилась более чем в 1,5 раза. В течение года в городе неоднократно фиксировались среднемесячные концентрации бенз(а)пирена, превышающие ПДК в 10 и более раз. Концентрация

формальдегида и взвешенных веществ возросла в 1,5–2 раза. Среднегодовая концентрация диоксида азота превысила предельно допустимые концентрации впервые за последние три года, а средняя за год концентрация оксида азота выросла в два раза. Среднегодовая концентрация фенола находилась в пределах 0,2–0,4 ПДК.

По сводным данным из роддомов города Новокузнецка, в 2020 г. врождённые пороки развития были зафиксированы в 277 случаях, в 2021-м – в 350, в 2022-м – в 416. За период с 2006 по 2022 г. доля врождённых пороков развития увеличилась в пять раз (табл. 2).

По архивным данным гинекологического отделения № 5 ГАУЗ КО «НГКБ № 1» Новокузнецка, в 2020 г. неразвивающаяся беременность была зафиксирована у 593 пациенток, в 2021-м – у 451, в 2022-м – у 557. В целом за период с 1997 по 2022 г. абсолютное число замерших беременностей увеличилось в 20 раз.

В настоящей работе авторы исследовали сочетания форм генов первой и второй фаз системы биотрансформации ксенобиотиков и их ассоциации с гибелью плодного яйца на ранних этапах эмбриогенеза (табл. 3).

Обсуждение

В последние годы в Кемеровской области наблюдается снижение общего объёма атмосферных выбросов, что в значительной степени связано со снижением этих показателей на территории Новокузнецка, который определяет до 20% общей массы выбросов в области.

На уменьшение выбросов загрязняющих веществ в атмосферу повлияло не только снижение производства продукции на предприятиях города, реконструкция и консервация производственного оборудования и агрегатов, но и модернизация, техническое перевооружение крупных предприятий при реализации природоохранных мероприятий,

Таблица 2 / Table 2

Динамика выявленных врождённых пороков развития (по данным роддомов Новокузнецка)

Trend in identified congenital malformations in maternity hospitals in Novokuznetsk

Показатель Index	Год / Year			
	2006	2020	2021	2022
Число новорождённых / Number of newborns	7146	7068	6670	6113
Число новорождённых с врождёнными пороками развития Number of newborns with congenital malformations	104	234	309	361
Число беременностей, прерванных по причине врождённых пороков развития Number of pregnancies terminated due to congenital malformations	15	43	41	55
Процент Т (врождённые пороки развития), % Percentage T (congenital malformations), %	1.4	3.9	5.2	6.8

Таблица 3 / Table 3

Сочетания полиморфизмов генов I и II фаз системы биотрансформации ксенобиотиков, ассоциированные с риском гибели плодного яйца

Combinations of the gene polymorphisms of phases I and II of the xenobiotic biotransformation system associated with the risk of gestational sac death

Группа Group	Сочетание генотипов / Genotype combinations					
	GSTM1 (норма) / CYP1A2 GSTM1 (norm) / CYP1A2			GSTM1 (делеция) / CYP1A2 GSTM1 (deletion) / CYP1A2		
	AA	CA	CC	AA	CA	CC
Женщины с замершей беременностью / Women with missed miscarriages <i>n</i> = 33	12	8	0	6	7	0
Контроль / Control <i>n</i> = 27	6	17	1	2	1	0
χ^2	1.41	9.16	1.24	1.49	3.94	–
OR	2.00	0.19	0.00	2.78	7.00	–

Примечание. χ^2 и OR – критерии различий распределения генотипов в контроле и у женщин с замершей беременностью.
Note: χ^2 and OR – criteria for the differences in the genotype distribution in the control and women with missed miscarriages.

однако уровень загрязнения продолжает оцениваться как очень высокий. Наибольший вклад в загрязнение атмосферного воздуха вносят соединения первого и второго классов опасности, а именно бенз(а)пирен, формальдегид, диоксид азота и взвешенные вещества, среднегодовая концентрация которых значительно увеличилась в 2022 г., что не может не сказываться на состоянии здоровья населения, проживающего на данной территории [3].

Бенз(а)пирен за счёт химической устойчивости способен к миграции из одних объектов в другие, что приводит к накоплению так называемых вторичных источников. Оседая на взвешенных частицах, он с потоками воздуха разносится на большие расстояния, выпадает с осадками и загрязняет почву и водоёмы на значительном удалении от источников загрязнения.

Бенз(а)пирен обладает высокой канцерогенной активностью и токсичностью, оказывая мутагенное и эмбриотоксическое действие. В процессе метаболизма бенз(а)пирен превращается в химически активные вещества, которые индуцируют многочисленные мутации, что вызывает рост числа патологий, связанных с новообразованиями, врождёнными аномалиями, пороками развития и т. д. [30].

Диоксид азота, являясь сильнейшим неорганическим ядом в больших дозах, негативно воздействует на генетический материал, репродуктивные органы, центральную нервную систему, глаза, кожные покровы [31]. Диоксид серы и формальдегид, влияя на репродуктивную систему женщины, нарушают физиологичное течение беременности, особенно на ранних этапах формирования плода, что приводит к возникновению врождённых пороков развития у детей [32–37]. Многочисленные эпидемиологические наблюдения показывают связь уровня химического загрязнения окружающей среды с частотой ВПР у детей, что часто рассматривается как маркер высокой антропогенной нагрузки [38–40].

Частота врождённых пороков развития, рост числа которых мы наблюдаем с 2020 по 2022 г., признана индикатором экологического состояния региона. Ранее нами была показана связь врождённых пороков развития и гибели плодного яйца с некоторыми вариантами форм генов первой и второй фаз системы биотрансформации ксенобиотиков [24, 25].

Анализ сочетаний полиморфизмов генов разных фаз метаболизма ксенобиотиков выявил статистически достоверную связь гибели плодного яйца на ранних этапах эмбриогенеза у женщин с генотипом *C/ACYP1A2*1F* в сочетании с делеционным полиморфизмом гена *GSTM1* ($\chi^2 = 3,94$; OR = 7,00), в то время как эта же форма гена *CYP1A2*1F* в сочетании с нормальной формой гена *GSTM1* «+» связана с резистентностью к невынашиванию беременности ($\chi^2 = 9,16$; OR = 0,19).

Аллель А гена *CYP1A2*1F* определяет высокую активность кодируемого фермента первой фазы метаболизма ксенобиотиков, что приводит к появлению большого количества ДНК-аддуктов, увеличивающих скорость мутационного процесса за счёт повреждения молекул ДНК. С учётом существенной роли несовместимых с жизнью ВПР в гибели плодного яйца частота мутаций является важным фактором, влияющим на развитие беременности. Повреждающее действие ДНК-аддуктов усиливается при наличии делеционной формы гена *GSTM1*, поскольку замедляется их перевод в гидрофильные конъюгаты и растёт уровень конечных генетических эффектов ксенобиотиков [28].

Ограничения исследования связаны с объёмом выборки.

Заключение

Наличие высокоиндуцибельного аллеля А гена *CYP1A2* в сочетании с делецией в гене *GSTM1* формируют генетическую основу для нарушения баланса между процессами активации и детоксикации ксенобиотиков, что может способствовать усилению образования высокотоксичных метаболитов и гибели плодного яйца на ранних этапах развития из-за возникновения мутаций, несовместимых с жизнью. Нормальный генотип *GSTM1* «+» компенсирует активность ферментов первой фазы СБК и ассоциируется с благополучным исходом беременности, следовательно, определение форм генов системы биотрансформации ксенобиотиков и их сочетаний у женщин, проживающих в крупных промышленных центрах, может служить первичной профилактикой замершей беременности. Выявленные маркеры репродуктивных потерь позволят использовать их при оценке индивидуальной предрасположенности к данной патологии при планировании беременности и профориентации молодых женщин.

Литература

(п.п. 5, 11, 23, 27, 30, 40 см. References)

- Шмыглёва А.В. Экологические проблемы индустриального Кузбасса: исторический аспект. *Вестник Томского государственного университета*. 2015; (400): 162–9. <https://doi.org/10.17223/15617793/400/27> <https://elibrary.ru/vdmlcz>
- Рябов В.А., Мамасёв П.С. Экологический фактор качества жизни населения индустриального региона. *География и природные ресурсы*. 2019; (5): 197–201. <https://elibrary.ru/tajrcq>
- 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>
- Симонова О.А., Челлакова О.А. Влияние удобрений на содержание и динамику подвижных соединений меди и цинка в дерново-подзолистой почве. *Аграрная наука Евро-Северо-Востока*. 2017; (6): 30–4. <https://elibrary.ru/ynqlf>
- Железнов Я.А. Зонирование территории Кемеровской области по уровню техногенной нагрузки с учетом экологического фактора. *Известия Иркутского государственного университета. Серия: Науки о Земле*. 2021; 35: 19–32. <https://doi.org/10.26516/2073-3402.2021.35.19> <https://elibrary.ru/lrwboz>
- Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России. *Гинекология*. 2007; 9(1): 7–9. <https://elibrary.ru/genkpp>
- Воеводин С.М., Шеманаева Т.В. Профилактика врожденных пороков развития у плода (обзор литературы). *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2018; (2): 86–93. <https://elibrary.ru/xsxcxg>
- Демикова Н.С., Лапина А.С., Путинцев А.Н., Шмелева Н.Н. Информационно-справочная система по врожденным порокам развития в медицинской практике и образовании. *Врач и информационные технологии*. 2007; (6): 33–6. <https://elibrary.ru/kdsggb>
- Здравоохранение в России – 2021: Статистический сборник*. М.: Росстат; 2021.
- Демикова Н.С., Лапина А.С. Врожденные пороки развития в регионах Российской Федерации (итоги мониторинга за 2000–2010 гг.). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012; 57(2): 91–8. <https://elibrary.ru/pbbstf>
- Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е. *Акушерство: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022.
- Новикова С.В., Жученко Л.А. Первичная профилактика врожденных пороков развития. *РМЖ. Мать и дитя*. 2015; 23(1): 25–8. <https://elibrary.ru/uaifvz>
- Бачина А.В., Косыкина Е.В., Глебова Л.А., Попкова Л.В. Эколого-гигиенические аспекты формирования врожденных пороков развития в Кузбассе. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2015; (1): 48–52. <https://elibrary.ru/unjtrb>
- 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. *Независящая 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>
- Гуляева О.Н., Жукова А.Г., Казичка А.С., Лузина Ф.А., Алексеева М.В., Ренге Л.В. и др. Степень антропогенной нагрузки, полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков и врожденные 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>
21. Супрун С.В., Кудряшова О.С., Наговицына Е.Б., Власова М.А., Морозова О.Н. Роль генов детоксикации в формировании осложненных гестационного процесса у женщин. *Таврический медико-биологический вестник*. 2017; 20(2-2): 154–9. <https://elibrary.ru/zfiylb>
 22. Гордеева Л.А., Воронина Е.Н., Глушков А.Н. Генетические особенности метаболизма ксенобиотиков и предрасположенность к патологии беременности. Часть 1. *Медицина в Кузбассе*. 2016; 15(2): 8–16. <https://elibrary.ru/usddkl>
 24. Гуляева О.Н., Казичкая А.С., Алексеева М.В., Ренге Л.В., Жукова А.Г. К вопросу о взаимосвязи частоты врожденных 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>
 25. Гуляева О.Н., Казичкая А.С., Уланова Е.В., Матюшин 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/10.47470/0016-9900-2023-102-8-848-852> <https://elibrary.ru/sfhipn>
 26. Доклад о состоянии и охране окружающей среды Кемеровской области – Кузбасса в 2021 году. Кемерово; 2022. Доступно: https://kuzbasseco.ru/wp-content/uploads/2022/08/doklad_2021.pdf
 28. Спицын В.А. *Биохимический полиморфизм человека: антропологические аспекты*. М.; 1985.
 29. Артамонова В.Г. Актуальные проблемы промышленной экологии и профилактики профессиональных заболеваний. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1998; (1): 38–42.
 31. Холодов А.С., Кириченко К.Ю., Задорнов К.С., Голохваст К.С. Влияние твердых взвешенных частиц атмосферного воздуха населенных пунктов на здоровье человека. *Вестник Камчатского государственного технического университета*. 2019; (49): 81–8. <https://doi.org/10.17217/2079-0333-2019-49-81-88> <https://elibrary.ru/tezqau>

References

1. Shmygleva A.V. Ecological problems of industrial Kuzbass: a historical aspect. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015; (400): 162–9. <https://doi.org/10.17223/15617793/400/27> <https://elibrary.ru/vdmlcz> (in Russian)
2. Ryabov V.A., Mamasev P.S. The environmental factor of the quality of life of the population industrial region. *Geografiya i prirodnye resursy*. 2019; (5): 197–201. <https://elibrary.ru/tajrcd> (in Russian)
3. Kisilitsyna V.V., Likontseva Yu.S., Surzhikov D.V., Golikov R.A. Comparative assessment of the risk of health disorders of the population at 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)
4. Simonova O.A., Cheglakova O.A. Influence of fertilizers on content and dynamics of mobile forms of copper and zinc in sod-podzolic soil. *Agrarnaya nauka Evro-Severo-Vostoka*. 2017; (6): 30–4. <https://elibrary.ru/ynqlrf> (in Russian)
5. Drozdova M.Yu., Pozdnyakova A.V., Osintseva M.A., Burova N.V., Minina V.I. The microorganism-plant system for remediation of soil exposed to coal mining. *Food and Raw Materials*. 2021; 9(2): 406–18. <http://doi.org/10.21603/2308-4057-2021-2-406-418> <https://elibrary.ru/asoatz>
6. Zhelezov Ya.A. Zoning of the Kemerovo oblast based on the level of technogenic load and environmental factor. *Izvestiya Irkutskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Nauki o Zemle*. 2021; 35: 19–32. <https://doi.org/10.26516/2073-3402.2021.35.19> <https://elibrary.ru/lrwbzo> (in Russian)
7. Kulakov V.I. Reproductive health of the Russian population. *Ginekologiya*. 2007; 9(1): 7–9. <https://elibrary.ru/rekpp> (in Russian)
8. Voevodin S.M., Shemanaeva T.V. Prevention of congenital malformations in the fetus (literature review). *Sovremennye problemy zdoravookhraneniya i meditsinskoj statistiki*. 2018; (2): 86–93. <https://elibrary.ru/xscexr> (in Russian)
9. Demikova N.S., Lapina A.S., Putintsev A.N., Shmeleva N.N. Information and reference system on congenital malformations in medical practice and education. *Vrach i informatsionnye tekhnologii*. 2007; (6): 33–6. <https://elibrary.ru/kdsqbb> (in Russian)
10. *Healthcare in Russia – 2021: A Statistical Compendium [Zdravookhraneniye v Rossii – 2021: Statisticheskiiy sbornik]*. Moscow: Rosstat; 2021. (in Russian)
11. Khoshnood B., Greenlees R., Loane M., Dolk H. Paper 2: EUROCAT public health indicators for congenital anomalies in Europe. *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol*. 2011; 91(Suppl. 1): S16–22. <https://doi.org/10.1002/bdra.20776>
12. Demikova N.S., Lapina A.S. Congenital malformations in the regions of the Russian Federation: results of monitoring in 2000–2010. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012; 57(2): 91–8. <https://elibrary.ru/pbstsf> (in Russian)
13. Savel'eva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinskii V.E. *Obstetrics: National Guidelines [Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. (in Russian)
14. Novikova S.V., Zhuchenko L.A. Primary prevention of congenital malformations. *RMZh. Mat' i ditya*. 2015; 23(1): 25–8. <https://elibrary.ru/uafvz> (in Russian)
15. Bachina A.V., Kos'kina E.V., Glebova L.A., Popkova L.V. Ecological and hygienic aspects of congenital malformation's forming in Kuzbass. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2015; (1): 48–52. <https://elibrary.ru/unjtrb> (in Russian)
32. Кирушин В.А., Боботина Н.А., Демченко М.А., Моталова Т.В. Влияние загрязнений атмосферного воздуха на частоту врожденных пороков развития (на примере региона). *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2023; 31(1): 29–36. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ109333> <https://elibrary.ru/gcsxxd>
33. Халиков И.С. Формальдегид в атмосферном воздухе: источники поступления и пути удаления. *Экологическая химия*. 2019; 28(6): 307–17. <https://elibrary.ru/ijorzv>
34. Седых В.А., Куролап С.А., Меджинян Э.С., Хлюпин Г.Ю. Формальдегидное загрязнение воздушной среды и оценка канцерогенного риска для здоровья населения города Липецка. *Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки*. 2021; 15(3): 100–8. <https://doi.org/10.31161/1995-0675-2021-15-3-100-108> <https://elibrary.ru/salvrv>
35. Малышева А.Г., Калинина Н.В., Юдин С.М. Химическое загрязнение воздушной среды жилых помещений как фактор риска здоровью населения. *Анализ риска здоровью*. 2022; (3): 72–82. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.3.06> <https://elibrary.ru/pilzfs>
36. Куленцан А.Л., Марчук Н.А. Анализ воздействия на человека и окружающую среду загрязняющих веществ. *Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология*. 2022; 65(1): 116–21. <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20226501.6531> <https://elibrary.ru/xdswhb>
37. Петрова О.А., Даумова Г.К., Уруспаева А.М. Накопление формальдегида в атмосфере города с развитой металлургической промышленностью. *Экологический вестник России*. 2018; (1): 45–51. <https://elibrary.ru/ykhxix>
38. Бачина А.В., Косыкина Е.В., Глебова Л.А., Чухров Ю.С., Попкова Л.В., Пеганова Ю.А. и др. Гигиеническое обоснование региональной модели мониторинга врожденной патологии в Кузбассе. *Медицина в Кузбассе*. 2017; 16(1): 30–9. <https://elibrary.ru/yfuhfd>
39. Ревич Б.А., Авалиани С.Л., Тихонова П.И. *Основы оценки воздействия загрязненной окружающей среды на здоровье человека: пособие по региональной экологической политике*. М.; 2004. <https://elibrary.ru/qlkgtr>
16. Beshalova O.N. Genetics of pregnancy miscarriage. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2007; 56(1): 81–95. <https://elibrary.ru/hznunb> (in Russian)
17. 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/urffur> (in Russian)
18. Radzinskii V.E. *Non-Developing Pregnancy [Nerazvivayushchayasya beremennost']*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. <https://elibrary.ru/pzaaok> (in Russian)
19. Dobrokhotova Yu.E., Mandrykina Zh.A., Narimova 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/wjhftf> (in Russian)
20. 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 Sanitariya (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)
21. Suprun S.V., Kudryashova O.S., Nagovitsyna E.B., Vlasova M.A., Morozova O.N. Role of detoxification genes in the formation of complications of the gestational woman's process. *Tavrisheskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2017; 20(2-2): 154–9. <https://elibrary.ru/zfiylb> (in Russian)
22. Gordeeva L.A., Voronina E.N., Glushkov A.N. Genetic features of xenobiotic metabolism and susceptibility to the pathology of pregnancy. Part 1. *Meditsina v Kuzbasse*. 2016; 15(2): 8–16. <https://elibrary.ru/usddkl> (in Russian)
23. Tsepokina A., Shmulevich S., Ponasenko A., Shabaldin A. Genetic predisposition to the development of congenital heart diseases: Role of xenobiotic biotransformation genes. *Birth Defects. Res.* 2021; 113(7): 579–88. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1841>
24. 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 Sanitariya (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/xwptbf> (in Russian)
25. 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 Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(8): 848–52. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-8-848-852> <https://elibrary.ru/sfhipn> (in Russian)
26. Report on the state and protection of the environment of the Kemerovo region – Kuzbass in 2021. Kemerovo; 2022. Available at: https://kuzbasseco.ru/wp-content/uploads/2022/08/doklad_2021.pdf (in Russian)
27. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.
28. Spitsyn V.A. *Human Biochemical Polymorphism: Anthropological Aspects [Biokhimicheskii polimorfizm cheloveka: antropologicheskie aspekty]*. Moscow; 1985. (in Russian)

29. Artamonova V.G. Actual problems of industrial ecology and prevention of occupational diseases. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 1998; (1): 38–42. (in Russian)
30. Wang H., Liu B., Chen H., Xu P., Xue H., Yuan J. Dynamic changes of DNA methylation induced by benzo(a)pyrene in cancer. *Genes Environ*. 2023; 45(1): 21. <https://doi.org/10.1186/s41021-023-00278-1>
31. Kholodov A.S., Kirichenko K.Yu., Zadornov K.S., Golokhvast K.S. Effect of particulate matter in the air of residential areas on human health. *Vestnik Kamchatskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta*. 2019; (49): 81–8. <https://doi.org/10.17217/2079-0333-2019-49-81-88> <https://elibrary.ru/tezqau> (in Russian)
32. Kiryushin V.A., Bobotina N.A., Demchenko M.A., Motalova T.V. Influence of atmospheric air pollution on frequency of congenital anomalies (on an example of a region). *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2023; 31(1): 29–36. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ109333> <https://elibrary.ru/gcsxxd> (in Russian)
33. Khalikov I.S. Formaldehyde in atmospheric air: sources of arrival and ways to remove. *Ekologicheskaya khimiya*. 2019; 28(6): 307–17. <https://elibrary.ru/ijorzv> (in Russian)
34. Sedykh V.A., Kurolap S.A., Medzhinyan E.S., Khlyupin G.Yu. Formaldehyde air pollution and assessment of carcinogenic risk for the population health in Lipetsk. *Estestvennye i tochnye nauki*. 2021; 15(3): 100–8. <https://doi.org/10.31161/1995-0675-2021-15-3-100-108> <https://elibrary.ru/salvrw> (in Russian)
35. Malysheva A.G., Kalinina N.V., Yudin S.M. Chemical air pollution in residential premises as a health risk factor. *Analiz riska zdorov'yu*. 2022; (3): 72–82. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.3.06.eng> <https://elibrary.ru/kefuwa>
36. Kulentsan A.L., Marchuk N.A. Analysis of the impact of pollutants on humans and the environment. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Seriya: Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya*. 2022; 65(1): 116–21. <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20226501.6531> <https://elibrary.ru/xdswhb> (in Russian)
37. Petrova O.A., Daumova G.K., Uruspaeva A.M. Accumulation of formaldehyde in the atmosphere of a city with a developed metallurgical industry. *Ekologicheskii vestnik Rossii*. 2018; (1): 45–51. <https://elibrary.ru/ykxhix> (in Russian)
38. Bachina A.V., Kos'kina E.V., Glebova L.A., Chukhrov Yu.S., Popkova L.V., Peganova Yu.A., et al. Hygienic support for the regional model of congenital anomalies monitoring in Kuzbass. *Meditsina v Kuzbasse*. 2017; 16(1): 30–9. <https://elibrary.ru/yfuhfd> (in Russian)
39. Revich B.A., Avaliani S.L., Tikhonova P.I. *Fundamentals of Assessing the Impact of a Polluted Environment on Human Health: A Manual on Regional Environmental Policy [Osnovy otsenki vozdeistviya zagryaznennoi okruzhayushchei sredy na zdorov'e cheloveka: posobie po regional'noi ekologicheskoi politike]*. Moscow; 2004. <https://elibrary.ru/qlkgrt> (in Russian)
40. Bobovnikova Ts.I., Alekseeva L.B., Dibtseva A.V., Chernik G.V., Orliński D.B., Pripulina I.V., et al. The influence of a capacitor plant in Serpukhov on vegetable contamination by polychlorinated biphenyls. *Sci. Total. Environ*. 2000; 246(1): 51–60. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(99\)00412-X](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(99)00412-X)

Сведения об авторах

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

Кислицына Вера Викторовна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. экологии человека и гигиены окружающей среды ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

Жукова Анна Геннадьевна, доктор биол. наук, доцент, зав. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: nyura_g@mail.ru

Казитская Анастасия Сергеевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

Ядыкина Татьяна Константиновна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

Матюшин Сергей Васильевич, врач акушер-гинеколог, аспирант каф. акушерства и гинекологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО», 654005, Новокузнецк, Россия

Шрамко Светлана Владимировна, доктор мед. наук, доцент, профессор каф. акушерства и гинекологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО», 654005, Новокузнецк, Россия

Information about the authors

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, <https://orcid.org/0000-0003-2225-6923> E-mail: Gulyaich1973@mail.ru

Vera V. Kislytsyna, Ph.D. in medical sciences, leading researcher of the human ecology and environmental health laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2495-6731> E-mail: ecologia_nie@mail.ru

Anna G. Zhukova, MD, PhD, Associate Professor, head of the molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-4797-7842> E-mail: nyura_g@mail.ru

Anastasiya S. Kazitskaya, MD, PhD, leading researcher of the molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8292-4810> E-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

Tatyana K. Yadykina, MD, PhD, leading researcher of the molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7008-1035> E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

Sergey V. Matoshin, MD, obstetrician-gynecologist, graduate assistant 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, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2805-6829> E-mail: matoshin94@bk.ru

Svetlana V. Shramko, MD, PhD, DSci., 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, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation