

Читать
онлайн
Read
online

Гуляева О.Н.¹, Уланова Е.В.¹, Жукова А.Г.¹, Загородникова О.А.², Зотеева А.И.², Ренге Л.В.²

Влияние полиморфизмов гена *CYP1A1* в сочетании с высокой антропогенной нагрузкой на формирование больших акушерских синдромов и врождённых пороков развития

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. Перинатальный период в значительной степени определяет состояние здоровья человека в течение всей его последующей жизни. Врождённые пороки развития и патологические состояния, объединённые общим названием «большие акушерские синдромы» (преэклампсия, преждевременные роды, гибель плодного яйца или задержка его развития), вносят значимый вклад в детскую смертность, отражаясь на демографической ситуации в стране. Частота данных патологий увеличивается в регионах с высокой техногенной нагрузкой.

Материалы и методы. Проведено обследование 131 беременной женщины, проживающей в Новокузнецке. Обследованы 93 женщины с большими акушерскими синдромами, из которых 39 – с преэклампсией, 16 – с задержкой внутриутробного развития плода, 38 женщин, родивших недоношенных детей. Обследованы также 11 женщин, родивших детей с врождёнными пороками развития, и 27 женщин со стандартно развивавшейся беременностью. Методом полимеразной цепной реакции у всех обследованных определены варианты гена *CYP1A1**2A фазы I системы биотрансформации ксенобиотиков.

Результаты. Показано, что генотип AG гена *CYP1A1**2A (rs4646903) достоверно связан с развитием больших акушерских синдромов: задержкой внутриутробного развития ($\chi^2 = 10,64$; OR = 20,22), недоношенностью ($\chi^2 = 6,68$; OR = 10,59), преэклампсией ($\chi^2 = 3,04$; OR = 5,69), а также с врождёнными пороками развития плода ($\chi^2 = 7,3$; OR = 14,86). Между генотипом AA и данными патологиями связи не выявлено.

Ограничение исследования. Исследование носило пилотный характер, поэтому целесообразно увеличение выборки.

Заключение. Выявленные генотипы можно рассматривать как маркёры репродуктивных нарушений и использовать при оценке риска возникновения врождённых пороков развития плода, гибели плодного яйца и фетоплацентарной недостаточности при планировании и клиническом сопровождении беременности у женщин, проживающих в регионах с высокой антропогенной нагрузкой.

Ключевые слова: система биотрансформации ксенобиотиков; врождённые пороки развития; преэклампсия; задержка внутриутробного развития; недоношенный ребёнок; полиморфизм гена *CYP1A1*; промышленный регион

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ КППЗ» (протокол заседания № 3, § 2 от 17.11.2022 г.), проведено согласно общепринятым научным принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. Все участники дали информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Гуляева О.Н., Уланова Е.В., Жукова А.Г., Загородникова О.А., Зотеева А.И., Ренге Л.В. Влияние полиморфизмов гена *CYP1A1* в сочетании с высокой антропогенной нагрузкой на формирование больших акушерских синдромов и врождённых пороков развития. *Гигиена и санитария*. 2025; 104(4): 470–475. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-4-470-475> <https://elibrary.ru/hiwejn>

Для корреспонденции: Гуляева Ольга Николаевна, e-mail: gulyaich1973@mail.ru

Участие авторов: Гуляева О.Н. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, редактирование; Уланова Е.В., Загородникова О.А., Зотеева А.И. – сбор и обработка материала; Жукова А.Г. – концепция исследования, редактирование; Ренге Л.В. – 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: 27.12.2024 / Поступила после доработки: 20.02.2025 / Принята к печати: 26.03.2025 / Опубликовано: 30.04.2025

Olga N. Gulyaeva¹, Evgeniya V. Ulanova¹, Anna G. Zhukova¹, Olga A. Zagorodnikova², Anastasiya I. Zoteeva², Lyudmila V. Renge²

The effect of the *CYP1A1* gene polymorphisms of the first phase of the xenobiotic biotransformation system in combination with a high anthropogenic load on the development of “great obstetrical syndromes” and congenital malformations

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, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The perinatal period largely determines the state of human health throughout his subsequent life. Congenital malformations and pathological states combined under the common term “great obstetrical syndromes” (preeclampsia, premature birth, death of the fetal egg or delay in its development) make a significant contribution to infant mortality, affecting the demographic situation. The frequency of these pathologies increases in the regions with high anthropogenic load.

Materials and methods. A survey of one hundred thirty one pregnant woman lived in Novokuznetsk was conducted. Out of 93 examined women with “great obstetrical syndromes” there were 39 women with preeclampsia, 16 ones with intrauterine fetal growth retardation, 38 women who gave birth to premature babies. 11 women who gave birth to babies with congenital malformations and 27 women with a standard pregnancy. Using the polymerase chain reaction method, variants of the *CYP1A1**2A gene of the first phase of the xenobiotic biotransformation system were identified in all subjects examined.

Results. The AG genotype of the *CYP1A1**2A (rs4646903) gene was shown to be reliably associated with the development of “great obstetrical syndromes”: intrauterine growth retardation ($\chi^2 = 10.64$; OR = 20.22), prematurity ($\chi^2 = 6.68$; OR = 10.59), preeclampsia ($\chi^2 = 3.04$; OR = 5.69) – and congenital malformations of the fetus ($\chi^2 = 7.3$; OR = 14.86). No connection was found between the AA genotype and these pathologies.

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

Conclusion. The identified genotypes can be considered as markers of reproductive disorders and used in assessing individual predisposition to the development of “great obstetrical syndromes” and congenital malformations in planning and clinical pregnancy care in women living in ecologically unfavourable regions.

Keywords: xenobiotic biotransformation system; congenital malformations; preeclampsia; intrauterine growth retardation; premature baby; *CYP1A1* gene polymorphism; industrial region

Compliance with ethical standards. The study was approved by the local Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases” (Protocol of the Meeting № 3, § 2 dated November 17, 2022) conducted in accordance with the generally accepted scientific principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects” as amended 2013. All participants gave informed voluntary written consent to participate in the study.

For citation: Gulyaeva O.N., Ulanova E.V., Zhukova A.G., Zagorodnikova O.A., Zoteeva A.I., Renge L.V. The effect of the *CYP1A1* gene polymorphisms of the first phase of the xenobiotic biotransformation system in combination with a high anthropogenic load on the development of “great obstetrical syndromes” and congenital malformations. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2025; 104(4): 470–475. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-4-470-475> <https://elibrary.ru/hiwejn> (In Russ.)

For correspondence: Olga N. Gulyaeva, e-mail: gulyaich1973@mail.ru

Contribution: Gulyaeva O.N. – concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, editing; Ulanova E.V., Zagorodnikova O.A., Zoteeva A.I. – collection and processing of material; Zhukova A.G. – concept of the study, editing; Renge L.V. – concept of the study, editing. All co-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 27, 2024 / Revised: February 20, 2025 / Accepted: March 26, 2025 / Published: April 30, 2025

Введение

Перинатальный период в значительной степени определяет состояние здоровья человека в течение всей его последующей жизни. Возникающие в этот период патологические нарушения физиологического течения беременности могут приводить к развитию таких синдромов, как задержка внутриутробного развития плода, гибель плодного яйца, преэклампсия или преждевременные роды (большие акушерские синдромы). Эти патологические состояния вносят весомый вклад в детскую смертность, которая является важнейшим показателем демографической ситуации в стране [1, 2].

В мире распространённость преэклампсии варьирует в диапазоне 2,3–23%, причём в развитых странах данная патология встречается значительно реже и не превышает 10% [3, 4]. Несмотря на разнообразные попытки подбора терапии, не удаётся снизить частоту развития преэклампсии, которая обычно заканчивается досрочным родоразрешением

и вносит значимый вклад в перинатальную заболеваемость, смертность и инвалидизацию новорождённых [5, 6].

Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) плода регистрируется у 3–7% здоровых матерей и достигает 25% у матерей с отягощённым акушерским анамнезом, а в отдельных регионах среди недоношенных детей с экстремально низкой массой тела достигает 60% [7, 8]. Новорождённые с ЗВУР в большинстве случаев требуют повышенного внимания педиатров, неврологов, психоневрологов и других специалистов не только в момент появления на свет, но и спустя много лет [9, 10].

Ещё до того, как женщина встаёт на учёт, в 30% случаев беременность самопроизвольно прерывается. Каждая пятая из диагностированных беременностей заканчивается гибелью эмбриона на ранних сроках развития, причём в 10% случаев это замершая беременность (ЗБ). В последние годы отмечается тенденция к росту абсолютных и относительных показателей частоты ЗБ [11, 12]. Если при возникновении мутаций в ключевые периоды органогенеза прерывания

не происходит, беременность заканчивается физиологическими родами, то неонатологи диагностируют врождённые пороки развития (ВПР). Частота встречаемости врождённых пороков колеблется в разных странах от 2,7 до 16,6%. По данным ВОЗ, патологии этой группы относятся к основным причинам мертворождений, младенческой и неонатальной смертности, занимая второе место, особенно в странах Африки, Центральной и Южной Азии [13, 14].

Для гигиенической науки основной проблемой является доказательность результатов изучения возрастающего влияния на здоровье населения факторов окружающей среды. Одним из индикаторов экологического благополучия считается частота ВПР. Высокий уровень загрязнения среды обитания ксенобиотиками способствует росту ВПР, которые в свою очередь обуславливают не только медицинские, но и социальные проблемы [15–17].

Кузбасс, и особенно его южная агломерация Новокузнецк, является крупнейшим индустриальным и ресурсодобывающим регионом страны с экологической нагрузкой на население. Жители региона постоянно находятся под воздействием высокого уровня загрязнения атмосферы, насыщенной веществами I, II и III классов опасности. В ряде городов Кемеровской области установлен более высокий уровень заболеваемости детского населения по сравнению с Российской Федерацией (РФ) по многим классам болезней. Лидером является Новокузнецк, город с критически высоким уровнем загрязнения атмосферы ксенобиотиками (среднегодовые концентрации хотя бы одного специфического загрязнителя превышают 5 ПДК), в котором врождённые пороки и аномалии развития встречаются в 3,3 раза чаще, чем в среднем по РФ [18, 19].

Выведение ксенобиотиков из организма — сложный многоступенчатый процесс, за который отвечает система биотрансформации ксенобиотиков, состоящая из двух основных сопряжённых фаз: модификации (цитохром-P450-зависимые реакции окисления CYP1) и конъюгации (реакции с участием ферментов эпоксидгидролаз, глутатион-S-трансфераз (GST), арилами́н-N-ацетилтрансфераз и др.) [20].

К первой фазе биотрансформации ксенобиотиков относятся ферменты микросомальной монооксигеназной системы, осуществляющие первичное окисление субстратов, что в итоге может приводить к активации ксенобиотиков.

Энзимы семейства CYP1 в основном участвуют в процессе метаболизма экзогенных соединений. Так, например, CYP1A1 при биотрансформации большого количества ксенобиотиков переводит первоначально электрофильно нейтральные вещества в состояния, способные формировать ДНК-аддукты, что в свою очередь нарушает процессы транскрипции и репарации, приводя к росту количества мутаций и повышению риска возникновения врождённых пороков развития плода (ВППР). Однако CYP1A1 участвует в биотрансформации ряда незаменимых эндогенных веществ, например, половых гормонов, что может приводить к нарушению процесса эмбрионального развития и постэмбрионального роста [21].

В ряде исследований изучалась экспрессия CYP1A1 в клетках плаценты человека из-за субстратной специфичности энзима к эстрадиолу и потенциального канцерогенного и мутагенного воздействия на развивающийся плод. Активация данной группы ферментов была показана как *in vitro*, так и *in vivo* в клеточной линии хориокарциномы человека в присутствии полиароматических углеводородов (ПАУ), а также в тканях плаценты курильщиков. Повышенная активность CYP1A1 в таких тканях может способствовать неблагоприятным исходам родов, таким как задержка роста, преждевременные роды, потеря беременности и врождённые пороки развития [22–25].

Цель исследования — выявление связи между формами гена CYP1A1*2A (*rs4646908*) с врождёнными пороками развития плода и большими акушерскими синдромами у женщин, вынашивающих беременность в условиях промышленного города с критически высоким уровнем загрязнения атмосферы.

Материалы и методы

Проведено обследование 131 беременной женщины, проживающей в разных районах промышленного города Новокузнецка. Исследование было построено на сравнительном анализе особенностей генотипа пациенток, перенёсших одну из клинически верифицированных нозологических форм патологий, относящихся к группе больших акушерских синдромов, и к ВППР. Контрольную группу составили пациентки с благополучно протекавшей беременностью, завершившейся рождением здорового доношенного ребёнка. Диагностика больших акушерских синдромов и определение степени их тяжести строились на основе требований, действующих на момент выполнения работы, клинических рекомендаций (протоколов лечения) по отдельным нозологиям.

На первом этапе было сформировано две группы. В основную группу вошли 104 женщины с патологическими состояниями, объединёнными под общим названием «большие акушерские синдромы» (преэклампсия, ЗВУР, недоношенность, мертворождение), и с ВППР. Контрольную группу составили 27 женщин со стандартно развивавшейся беременностью, закончившейся физиологическими родами и рождением здоровых детей. На втором этапе основная группа обследуемых ($n = 104$) была разделена на 4 подгруппы: 39 женщин с преэклампсией; 16 женщин с ЗВУР плода; 38 женщин, родивших недоношенных детей; 11 женщин, родивших детей с ВППР.

Геномную ДНК выделяли с помощью метода фенол-хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической крови [26]. Типирование генов проводили методом *Real Time* на приборе DTPRIME 4 ООО «НПО ДНК-Технология». Тест-системы для молекулярно-генетического анализа полиморфизма цитохрома 1A1 (CYP1A1) были разработаны ИХБФМ СО РАН и синтезированы ООО «СибДНК». Сравнение частот встречаемости генотипов с целью выявления ассоциации с риском развития больших акушерских синдромов и ВППР проводили с использованием критерия χ^2 , который показывает наличие или отсутствие статистической значимости различий между фактическими данными в выборке и теоретическими результатами. Расчёт OR позволяет оценить связь между фактором риска и вероятностью наступления исхода, которые предположил исследователь [27]. Тест на соответствие распределения генотипов равновесию Харди — Вайнберга проводили с использованием точного критерия [28].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (протокол заседания № 3, § 2 от 17.11.2022 г.), проведено согласно общепринятым научным принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г.

Результаты

В ходе исследования выявлены полиморфные варианты гена CYP1A1*2A (*rs4646903*), достоверно связанные с развитием патологических состояний, объединённых общим названием «большие акушерские синдромы» (преэклампсия, ЗВУР, недоношенность, мертворождение), и ВППР.

Как свидетельствуют данные табл. 1, в группе женщин, перенёсших хотя бы одну из клинически верифицированных нозологических форм, относящихся к группе больших акушерских синдромов, и ВППР, выявлена статистически достоверная связь генотипа AG ($\chi^2 = 7,10$; OR = 10,05) с данными патологиями, в то время как между генотипом AA и данной патологией связи не выявлено ($\chi^2 = 8,33$; OR = 0,09).

В группе женщин, родивших детей с задержкой внутриутробного развития, анализ полученных результатов показывает статистически достоверную связь генотипа AG ($\chi^2 = 10,64$; OR = 20,22) с развитием ЗВУР плода, в то время

Таблица 1 / Table 1

Полиморфизмы *CYP1A1*2A* (*rs4646903*) у женщин с патологическими состояниями, объединёнными общим названием «большие акушерские синдромы», и врождёнными пороками развития плода (основная группа)

Polymorphisms of *CYP1A1*2A* (*rs4646903*) in women with pathological conditions combined under the common term “great obstetrical syndromes” and congenital malformations (main group)

Группа Group	<i>CYP1A1*2A</i> (<i>rs4646903</i>)		
	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>
Основная / Main <i>n</i> = 131	72	29	0
Контрольная / Control <i>n</i> = 27	26	1	0
χ^2	8.33	7.10	Ошибка / Error
OR	0.09	10.05	Ошибка / Error

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: χ^2 и OR — критерии различий распределений генотипов в контроле и у женщин основной группы исследования.

Note: Here and in Tables 2–5: χ^2 and OR — criteria for the differences in the genotype distributions in the control and the women in the main study groups.

Таблица 2 / Table 2

Полиморфизмы *CYP1A1*2A* (*rs4646903*) у женщин, родивших детей с задержкой внутриутробного развития (основная группа)

Polymorphisms of *CYP1A1*2A* (*rs4646903*) in women who gave birth to babies with intrauterine growth retardation (main group)

Группа Group	<i>CYP1A1*2A</i> (<i>rs4646903</i>)		
	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>
Основная / Main <i>n</i> = 131	7	7	2
Контрольная / Control <i>n</i> = 27	26	1	0
χ^2	15.54	10.64	3.54
OR	0.03	20.22	Ошибка / Error

как между генотипом *AA* ($\chi^2 = 15,54$; OR = 0,03) и данной патологией связи не выявлено (табл. 2).

Анализ полученных результатов, представленных в табл. 3, свидетельствует о том, что в группе пациенток, родивших недоношенных детей, выявлена статистически достоверная связь генотипа *AG* ($\chi^2 = 6,68$; OR = 10,59) с преждевременными родами и рождением недоношенного ребёнка. Между генотипом *AA* и данной патологией связи не выявлено ($\chi^2 = 6,68$; OR = 0,09).

Данные табл. 4 подтверждают, что в группе пациенток с преэклампсией выявлена положительная ассоциативная связь генотипа *AG* ($\chi^2 = 3,04$; OR = 5,69) с данной патологией, в то время как между генотипом *AA* и данной патологией связи не выявлено ($\chi^2 = 3,83$; OR = 0,15).

В группе женщин, родивших детей с врождёнными пороками развития, анализ полученных результатов показывает статистически достоверную связь генотипа *AG* ($\chi^2 = 7,3$; OR = 14,86) с развитием ВПРП, в то время как между генотипом *AA* ($\chi^2 = 7,3$; OR = 0,07) и данной патологией связи не выявлено (табл. 5).

При рассмотрении значимости полиморфизмов *CYP1A1*2A* (*rs4646903*) в развитии изученных отдельных синдромов и нозологий наибольшую статистическую значимость и связь с патологией демонстрирует синдром задержки внутриутробного развития плода, затем ВПР, недоношенность и преэклампсия.

Таблица 3 / Table 3

Полиморфизмы *CYP1A1*2A* (*rs4646903*) у женщин, родивших недоношенных детей (основная группа)

Polymorphisms of *CYP1A1*2A* (*rs4646903*) in women who gave birth to premature babies (main group)

Группа Group	<i>CYP1A1*2A</i> (<i>rs4646903</i>)		
	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>
Основная / Main <i>n</i> = 131	27	11	0
Контрольная / Control <i>n</i> = 27	26	1	0
χ^2	6.68	6.68	Ошибка / Error
OR	0.09	10.59	Ошибка / Error

Таблица 4 / Table 4

Полиморфизмы *CYP1A1*2A* (*rs4646903*) у женщин с преэклампсией (основная группа)

Polymorphisms of *CYP1A1*2A* (*rs4646903*) in women with preeclampsia (main group)

Группа Group	<i>CYP1A1*2A</i> (<i>rs4646903</i>)		
	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>
Основная / Main <i>n</i> = 131	31	7	1
Контрольная / Control <i>n</i> = 27	26	1	0
χ^2	3.83	3.04	0.7
OR	0.15	5.69	Ошибка / Error

Таблица 5 / Table 5

Полиморфизмы *CYP1A1*2A* (*rs4646903*) у женщин, родивших детей с врождёнными пороками развития (основная группа)

Polymorphisms of *CYP1A1*2A* (*rs4646903*) in women who gave birth to babies with congenital malformations (main group)

Группа Group	<i>CYP1A1*2A</i> (<i>rs4646903</i>)		
	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>
Основная / Main <i>n</i> = 131	7	4	0
Контрольная / Control <i>n</i> = 27	26	1	0
χ^2	7.3	7.3	Ошибка / Error
OR	0.07	14.86	Ошибка / Error

Обсуждение

Новокузнецк — крупный центр металлургической и теплоэнергетической промышленности с высоким уровнем антропогенной нагрузки. Несмотря на снижение общего объёма атмосферных выбросов примерно на 16% по сравнению с 2017 г., содержание токсичных веществ, оказывающих влияние на здоровье населения, остаётся высоким. Содержание бенз(а)пирена превышает среднегодовые предельно допустимые концентрации в 11,2 раза, формальдегида — в 3,4 раза, взвешенных веществ — в 2 раза, фтористого водорода — в 1,2 раза, диоксида азота — в 1,6 раза, что определяет высокий уровень риска развития различных патологий [29]. В этих условиях система детоксикации ксенобиотиков работает более напряжённо. Ранее в наших исследованиях уже показана роль некоторых генов системы биотрансформации ксенобиотиков в развитии ВПРП и замершей беременности у женщин, проживающих в условиях повышенной антропогенной экологической нагрузки [18, 19].

Ген *CYP1A1* находится на 15-й хромосоме в районе q22–q24, ранее считалось, что его детоксикационная функция распространяется только на печень и лёгкие, однако после обнаружения его субстратспецифичности к эстрадиолу и участия в регуляции клеточного цикла и нормального гомеостаза через арилуглеводородный рецептор (AhR) стала очевидной его роль в канцерогенезе и системе «мать — плацента — плод». В ряде исследований была показана связь между гетерозиготной формой гена *CYP1A1*, высоким уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и 17β-эстрадиола и повторной потерей беременности, что связано с влиянием энзима *CYP1A1* на метаболизм эстрогенов в плаценте [24, 25].

Замены в разных участках гена имеют разное фенотипическое проявление и, как следствие, разную значимость для отбора. Особенно важны мутации, меняющие активность каталитических центров ферментов. Замена изолейцина на валин в результате мутации в *CYP1A1*2A* увеличивает активность данного фермента в два раза [30].

В нашем исследовании показана статистически достоверная связь генотипа *AG* данного гена с развитием патологических состояний, объединённых общим названием «большие акушерские синдромы» (преэклампсия, ЗВУР, недоношенность). Вероятно, полиморфный вариант *AG* гена *CYP1A1*, увеличивая активность кодируемого фермента, не только ускоряет мутационный процесс за счёт формирования агрессивных ПАУ–ДНК-аддуктов, но и приводит к значительному снижению функциональной активности плаценты вследствие повреждения её клеток токсическими веществами — производными свободнорадикальных процессов, протекающих в клетках плаценты [31].

Поскольку первая и вторая фазы системы биотрансформации ксенобиотиков являются сопряжёнными, увеличение активности первой фазы СБК при замедленном формиро-

вании гидрофобных конъюгатов во второй фазе приводит к увеличению конечных мутагенных эффектов за счёт накопления различных ДНК-аддуктов, повреждающих молекулу ДНК [27]. Ранее было выявлено, что в группах лиц, подвергающихся воздействию ПАУ, генотип *AG* гена *CYP1A1* статистически достоверно связан с повышенной частотой хромосомных aberrаций [32]. В нашем исследовании показано, что гетерозиготный генотип гена *CYP1A1*2A* ассоциирован с формированием врождённых пороков развития различной этиологии. Ген *CYP1A1* играет важную адаптационную роль в сложившихся условиях на данной территории.

С учётом субстратспецифичности цитохрома 1A1 ко многим ксенобиотикам, эстрадиолу, высокой канцероген-активации и внепечёночной экспрессии он может иметь большое значение для адекватной работы репродуктивной системы женщин.

Ограничения исследования связаны с объёмом выборки.

Заключение

Аллель *G* гена *CYP1A1* определяет высокую ферментативную активность кодируемого энзима, что вызывает накопление высокотоксичных метаболитов и, как следствие, активацию мутагенеза, а также влияет на метаболизм эстрогенов в плаценте. Эти процессы приводят к развитию больших акушерских синдромов и формированию ВПРП. В случае аллеля *A* гена *CYP1A1* наблюдается отсутствие связи с изученными патологиями. Обнаруженные генетические маркёры нарушений физиологического течения беременности можно использовать при оценке риска возникновения врождённых пороков развития плода, неразвивающейся беременности и фетоплацентарной недостаточности у женщин, проживающих в индустриальных экологически неблагоприятных регионах.

Литература

(п.п. 1, 2, 4, 22–26, 30, 32 см. References)

- Зарудий Ф.С., Громакова Л.С., Рахманова Р.Т., Фролов А.Л. Преэклампсия (обзор литературы). *Вестник Башкирского государственного медицинского университета*. 2014; (3): 19–35. <https://elibrary.ru/sjyupn>
- Сидорова И.С., Милованов А.П., Никитина Н.А., Бардачова А.В., Раева А.А. Тяжелая преэклампсия и эклампсия — критические состояния для матери и плода. *Акушерство и гинекология*. 2013; (12): 34–40. <https://elibrary.ru/rtecmf>
- Сидорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия в центре внимания врача-практика. *Акушерство и гинекология*. 2014; (6): 4–9. <https://elibrary.ru/shjwfd>
- Бикметова Е.С., Тришкин А.Г., Артымук Н.В. Задержка роста плода. Частота, факторы риска. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2012; (S1): 27–31. <https://elibrary.ru/owzhth>
- Дегтярева Е.А., Захарова О.А., Куфа М.А., Кантемирова М.Г., Радзинский В.Е. Эффективность прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63(6): 37–45. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-37-45> <https://elibrary.ru/yqzjnb>
- Подзолкова Н.М., Денисова Ю.В., Скворцова М.Ю., Денисова Т.В., Шовгенова Д.С. Синдром задержки роста плода: нерешенные вопросы стратификации рисков, ранней диагностики и акушерской тактики. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021; 20(5): 76–86. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-5-76-86> <https://elibrary.ru/qsfyia>
- Радзинский В.Е. Большие решения для маленького плода. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2021; (3): 7–9. <https://elibrary.ru/ugxgnw>
- Олина А.А. Неразвивающаяся беременность и гиперпролактинемия. Есть ли место растительным препаратам в терапии? *РМЖ. Мать и дитя*. 2020; 3(2): 64–9. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-2-64-69> <https://elibrary.ru/pnndrp>
- Олина А.А., Садыкова Г.К., Галинова И.В. Структура репродуктивных потерь. *Пермский медицинский журнал*. 2017; 34(6): 59–66. <https://doi.org/10.17816/pmj34659-66> <https://elibrary.ru/yiauwo>
- Федеральная служба государственной статистики. Российский статистический ежегодник; 2024. Доступно: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/12994>
- Шабалов Н.П., Софронова Л.Н. *Неонатология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. <https://doi.org/10.33029/9704-5770-2-NEO-2020-1-720>
- Антонова И.В., Богачева Е.В., Китаева Ю.Ю. Роль экзогенных факторов в формировании врожденных пороков развития (обзор). *Экология человека*. 2010; (6): 30–5. <https://elibrary.ru/mdxakb>
- Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение; 2024. Доступно: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>
- Касимовская Н.А., Шатова Е.А. Врожденная расщелина губы и неба у детей: распространенность в России и в мире, группы факторов риска. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19(2): 142–5. <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2107> <https://elibrary.ru/klajax>
- 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 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>
- Гуляева О.Н., Кислицына В.В., Жукова А.Г., Казичкая А.С., Ядыкина Т.К., Матюшин С.В. и др. 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): 754–60. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-7-754-760> <https://elibrary.ru/cqobho>
- Гуляева Л.Ф., Вавилин В.А., Ляхович В.В. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе: аналитический обзор. Новосибирск; 2000. <https://elibrary.ru/hkznnl>
- Ляхович В.В., Вавилин В.А., Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б. Активированные кислородные метаболиты в монооксигеназных реакциях. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2005; 118(4): 7–12. <https://elibrary.ru/hrpncf>
- Спицын В.А. Биохимический полиморфизм человека (антропологические аспекты). М.; 1985.
- Артамонова В.Г. Актуальные проблемы промышленной экологии и профилактики профессиональных заболеваний. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1998; (1): 38–42.
- Кислицына В.В., Суржиков Д.В., Ликонцева Ю.С., Штайгер В.А. Динамика показателей риска для здоровья населения, обусловленного загрязнением атмосферного воздуха промышленного центра. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(4): 358–64. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-4-358-364> <https://elibrary.ru/ssaprt>
- Целоусова О.С., Кочетова О.В., Ахмадишина Л.З., Корытина Г.Ф., Викторова Т.В. Полиморфные варианты генов цитохрома P450 (*CYP1A1*, *CYP2E1*, *CYP2D6*) в развитии предрасположенности к профессионально-токсическому поражению печени. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2009; (1): 136–40. <https://elibrary.ru/kysidv>

References

- Romero R. Prenatal medicine: The child is the father of the man. *J. Matern Fetal Neonatal Med.* 2009; 22(8): 636–9. <https://doi.org/10.1080/14767050902784171>
- Di Renzo G.C. The great obstetrical syndromes. *J. Matern Fetal Neonatal Med.* 2009; 22(8): 633–5. <https://doi.org/10.1080/14767050902866804>
- Zarudii F.S., Gromakova L.S., Rakhmanova R.T., Frolov A.L. Preeclampsia (review). *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2014; (3): 19–35. <https://elibrary.ru/sjyupn> (in Russian)
- Dhariwal N.K., Lynde G.C. Update in the management of patients with preeclampsia. *Anesthesiol. Clin.* 2017; 35(1): 95–106. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2016.09.009>
- Sidorova I.S., Milovanov A.P., Nikitina N.A., Bardachova A.V., Rzaeva A.A. Severe preeclampsia and eclampsia: critical conditions for the mother and fetus. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2013; (12): 34–40. <https://elibrary.ru/rtecmf> (in Russian)
- Sidorova I.S., Nikitina N.A. Preeclampsia in the focus of a practitioner's attention. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2014; (6): 4–9. <https://elibrary.ru/shjwfd> (in Russian)
- Bikmetova E.S., Trishkin A.G., Artyumuk N.V. The frequency and risk factors for intrauterine growth restriction. *Mat' i ditya v Kuzbasse.* 2012; (S1): 27–31. <https://elibrary.ru/owzhth> (in Russian)
- Degtyareva E.A., Zakharova O.A., Kufa M.A., Kantemirova M.G., Radzinskiy V.E. The efficacy of prognosis and early diagnosis of fetal growth retardation. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* 2018; 63(6): 37–45. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-37-45> <https://elibrary.ru/yqzjnb> (in Russian)
- Podzolkova N.M., Denisova Yu.V., Skvortsova M.Yu., Denisova T.V., Shogvenova D.S. Fetal growth restriction: unresolved issues of risk stratification, early diagnosis, and obstetric management. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2021; 20(5): 76–86. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-5-76-86> <https://elibrary.ru/qsfyia> (in Russian)
- Radzinsky V.E. Big decisions for a small fetus. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak.* 2021; (3): 7–9. <https://elibrary.ru/uggnxw> (in Russian)
- Olina A.A. Missed miscarriage and hyperprolactinemia. Is there a place for plant-derived medicines? *RMZh. Mat' i ditya.* 2020; 3(2): 64–9. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-2-64-69> <https://elibrary.ru/pnrdrp> (in Russian)
- Olina A.A., Sadykova G.K., Galinova I.V. Structure of reproductive losses. *Permskii meditsinskii zhurnal.* 2017; 34(6): 59–66. <https://doi.org/10.17816/pmj34659-66> <https://elibrary.ru/yiauwo> (in Russian)
- Federal State Statistics Service. Russian Statistical Yearbook; 2024. Available at: <https://eng.rosstat.gov.ru/Publications/document/74811> (in Russian)
- Shabalov N.P., Sofronova L.N. *Neonatology [Neonatologiya]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. <https://doi.org/10.33029/9704-5770-2-NEO-2020-1-720> (in Russian)
- Antonova V.L., Bogacheva E.V., Kitayeva Yu.Yu. Role of exogenous factors in malformations formin. *Ekologiya cheloveka.* 2010; (6): 30–5. <https://elibrary.ru/mdxakb> (in Russian)
- Federal State Statistics Service. Health care; 2024. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (in Russian)
- Kasimovskaya N.A., Shatova E.A. Congenital cleft lip and palate in children: prevalence in Russia and worldwide, risk factors. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2020; 19(2): 142–5. <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2107> <https://elibrary.ru/klijax> (in Russian)
- 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)
- Gulyaeva O.N., Kislitsyna V.V., Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Yadykina T.K., Matoshin S.V., et al. 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 Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal).* 2024; 103(7): 754–60. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-7-754-760> <https://elibrary.ru/cqobho> (in Russian)
- Gulyaeva L.F., Vavilin V.A., Lyakhovich V.V. *Xenobiotic Biotransformation Enzymes in Chemical Carcinogenesis: An Analytical Review [Fermenty biotransformatsii ksenobiotikov v khimicheskoy kantserogeneze: analiticheskie obzory]*. Novosibirsk; 2000. <https://elibrary.ru/hkznnl> (in Russian)
- Liakhovich V.V., Vavilin V.A., Zenkov N.K., Menshchikova E.B. Reactive oxygen species during monooxygenase reactions. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk.* 2005; 118(4): 7–12. <https://elibrary.ru/hrpnfc> (in Russian)
- Myllynen P., Pasanen M., Vähäkangas K. The fate and effects of xenobiotics in human placenta. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2007; 3(3): 331–46. <https://doi.org/10.1517/17425255.3.3.331>
- Avery M.L., Meek C.E., Audus K.L. The presence of inducible cytochrome P450 types 1A1 and 1A2 in the BeWo cell line. *Placenta.* 2003; 24(1): 45–52. <https://doi.org/10.1053/plac.2002.0876>
- Li J., Chen Y., Mo S., Nai D. Potential Positive Association between cytochrome P450 1A1 gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Ann. Hum. Genet.* 2017; 81(4): 161–73. <https://doi.org/10.1111/ahg.12196>
- Stejskalova L., Pavek P. The function of cytochrome P450 1A1 enzyme (CYP1A1) and aryl hydrocarbon receptor (AhR) in the placenta. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2011; 12(5): 715–30. <https://doi.org/10.2174/138920111795470994>
- Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.
- Spitsyn V.A. *Human Biochemical Polymorphism (Anthropological Aspects) [Biokhimicheskii polimorfizm cheloveka (antropologicheskie aspekty)]*. Moscow; 1985. (in Russian)
- Artamonova V.G. Actual problems of industrial ecology and prevention of occupational diseases. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk.* 1998; (1): 38–42. (in Russian)
- Kislitsyna V.V., Surzhikov D.V., Likontseva Yu.S., Shtaiger V.A. Trend in indices of public health risk caused by air pollution in an industrial center. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal).* 2024; 103(4): 358–64. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-4-358-364> <https://elibrary.ru/ssaprt> (in Russian)
- Persson I., Johansson I., Ingelman-Sundberg M. *In vitro* kinetics of two human CYP1A1 variant enzymes suggested to be associated with interindividual differences in cancer susceptibility. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 231(1): 227–30. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.6051>
- Tselousova O.S., Kochetova O.V., Akhmadishina L.Z., Koritina G.F., Viktorova T.V. Polymorphic variants of genes of cytochrome P450 (CYP1A1, CYP2E1, CYP2D6) in development of predispositions to professional toxic defeat of the liver. *Byulleten' Vostochno-sibirskogo nauchnogo tsentra Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk.* 2009; (1): 136–40. <https://elibrary.ru/kysidv> (in Russian)
- Thier R., Brüning T., Roos P.H., Rihs H.P., Golka K., Ko Y., et al. Markers of genetic susceptibility in human environmental hygiene and toxicology: the role of selected CYP, NAT and GST genes. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2003; 206(3): 149–71. <https://doi.org/10.1078/1438-4639-00209>

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

Уланова Евгения Викторовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. патоморфологии производственно обусловленных заболеваний ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: sledui_mechte@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

Загородникова Ольга Александровна, канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 654005, Новокузнецк, Россия. E-mail: doctor-oa@mail.ru

Зотеева Анастасия Ивановна, очный аспирант каф. акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 654005, Новокузнецк, Россия. E-mail: deaccymaylor@gmail.com

Ренге Людмила Владимировна, доктор мед. наук, доцент, зав. каф. акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 654005, Новокузнецк, Россия. E-mail: l.renge@mail.ru

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

Evgeniya V. Ulanova, PhD (Biology), senior researcher of the laboratory for pathomorphology of industrial-related diseases, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-2657-3862> E-mail: sledui_mechte@mail.ru

Anna G. Zhukova, DSc (Biology), 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

Olga A. Zagorodnikova, PhD (Medicine), associate professor of the pediatrics and neonatology sub-department, 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/0000-0002-1075-2957> E-mail: doctor-oa@mail.ru

Anastasiya I. Zoteeva, postgraduate student of the obstetrics and gynecology sub-department, 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/0009-0005-9985-1837> E-mail: deaccymaylor@gmail.com

Lyudmila V. Renge, DSc (Medicine), Associate Professor, head of the obstetrics and gynecology sub-department, 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/0000-0002-7237-9721> E-mail: l.renge@mail.ru