

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-6-415-420>

УДК 616.1-07:616.24-057(571.17)

© Коллектив авторов, 2021

Гуляева О.Н.¹, Казицкая А.С.¹, Загородникова О.А.², Ренге Л.В.², Жукова А.Г.^{1,3}**Полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков и задержка внутриутробного развития плода у работниц промышленных предприятий**¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», ул. Кутузова, 23, Новокузнецк, Россия, 654041;²Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр. Строителей, 5, Новокузнецк, Россия, 654005;³Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», ул. Циолковского, 23, Новокузнецк, Россия, 654041

Задержка внутриутробного развития признана одной из основных причин заболеваемости и смертности в младенчестве и раннем детском возрасте во всех странах мира. Причины возникновения и механизмы развития этого процесса являются определяющими при выборе тактики выхаживания таких детей. Особое значение имеет понимание функционирования системы мать–плацента–плод, в частности механизмов подавления детоксикационной функции плаценты в связи с полиморфизмами генов I и II фаз системы биотрансформации ксенобиотиков.

Цель исследования — определить связь полиморфизма генов I и II фаз системы биотрансформации ксенобиотиков с задержкой внутриутробного развития плода у женщин, проживающих на юге Кемеровской области и работающих во вредных условиях труда.

Проведено обследование 39 женщин репродуктивного возраста, проживающих на территории Новокузнецка, 20 из них работали на различных предприятиях города. В исследуемую группу вошли 14 женщин, родившие детей с задержкой внутриутробного развития разной степени тяжести. Группу сравнения (контроль) составили 25 женщин. У них не было спонтанных выкидышей, и они выносили ребенка, не имеющего задержки внутриутробного развития. В работе исследовалась частота встречаемости полиморфизмов генов системы биотрансформации ксенобиотиков — *CYP1A2*1F*, *GSTM1* (определяют активность работы ферментов детоксикации), а также их сочетаний — в группе работающих женщин и домохозяек, родивших детей с задержкой внутриутробного развития.

Выявлены формы генов, ассоциированные с задержкой внутриутробного развития плода, а также гены, связанные с резистентностью к данной патологии. Показаны сочетания форм генов разных фаз биотрансформации ксенобиотиков и их связь с задержкой внутриутробного развития плода. Статистически достоверных различий между разными когортами женщин обнаружено не было.

Показана положительная ассоциация высокого риска задержки внутриутробного развития плода у женщин с генотипом A/A *CYP1A2*1F* и делеционным полиморфизмом гена *GSTM1* «-». Гетерозиготная форма полиморфизма гена C/A *CYP1A2*1F* статистически достоверно связана с резистентностью к данной патологии, как и нормально функционирующий ген *GSTM1* «+». Генотип A/A *CYP1A2*1F* в сочетании с делеционным полиморфизмом гена *GSTM1* «-» статистически достоверно связан с задержкой внутриутробного развития плода, а генотип C/A *CYP1A2*1F* в сочетании с нормально функционирующим геном *GSTM1* «+» ассоциирован с низким риском задержки внутриутробного развития плода. Сравнительный анализ связи изученных форм генов системы биотрансформации ксенобиотиков с задержкой внутриутробного развития плода в группах работающих женщин и домохозяек статистически достоверных различий не показал.

Этика. Исследования проведены с соблюдением этических стандартов биоэтического комитета НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, разработанных на основе Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003. Все женщины были проинформированы об участии в молекулярно-генетическом исследовании и дали письменное согласие на его проведение.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития плода; полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков; *CYP1A2*1F*; *GSTM1*

Для цитирования: Гуляева О.Н., Казицкая А.С., Загородникова О.А., Ренге Л.В., Жукова А.Г. Полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков и задержка внутриутробного развития плода у работниц промышленных предприятий. *Мед. труда и пром. экол.* 2021; 61(6): 415–420. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-6-415-420>

Для корреспонденции: Гуляева Ольга Николаевна, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ «НИИ КПППЗ». E-mail: Gulyaich1973@mail.ru

Участие авторов:

Гуляева О.Н. — концепция и дизайн исследования, проведение генетических исследований, статистическая обработка, написание текста;

Загородникова О.А. — сбор материала;

Казицкая А.С. — проведение генетических исследований, написание текста;

Жукова А.Г. — редактирование;

Ренге Л.В. — редактирование.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 11.05.2021 / Дата принятия к печати: 09.07.2021 / Дата публикации: 07.08.2021

Olga N. Gulyaeva¹, Anastasiya S. Kazitskaya¹, Olga A. Zagorodnikova², Lyudmila V. Renge², Anna G. Zhukova^{1,3}**Gene polymorphism of the xenobiotic biotransformation system and the intrauterine fetal growth retardation in female workers of industrial enterprises**¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, 23, Kutuzova Str., Novokuznetsk, Russia, 654041;²Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, Russia, 654005;³Novokuznetsk Institute (Branch Campus) of the Kemerovo State University, 23, Tsiolkovskogo Str., Novokuznetsk, Russia, 654041

Intrauterine growth retardation is recognized as one of the leading causes of incidence and mortality in infancy and early childhood in all the countries of the world. The causes and mechanisms of development of this process are decisive when choosing the tactics of nursing such children. Of particular importance is the understanding of the functioning of the mother-placenta-fetus system, in particular the mechanisms of suppression of the detoxification function of the placenta in connection with the polymorphisms of the genes of the I and II phases of the xenobiotic biotransformation system.

The aim of the study was to determine the relationship between the polymorphism of the genes of the I and II phases of the xenobiotic biotransformation system with the intrauterine fetal growth retardation in women living in the South of the Kemerovo region and working under harmful labor conditions.

A survey of 39 women of reproductive age living in the territory of Novokuznetsk was carried out, 20 of them worked at various enterprises of the city. The study group included 14 women who gave birth to children with intrauterine growth retardation of varying severity. The comparison group (control) consisted of 25 women. They did not have spontaneous miscarriages and they carried a child without the intrauterine growth retardation. The work investigated the frequency of occurrence of polymorphisms of genes of the xenobiotic biotransformation system — CYP1A2*1F, GSTM1 (they determine the activity of detoxification enzymes), as well as their combinations — in a group of working women and housewives who gave birth to children with intrauterine growth retardation.

The forms of genes associated with the intrauterine fetal growth retardation, as well as genes associated with the resistance to this pathology, were identified. Combinations of gene forms of different phases of the xenobiotic biotransformation and their relationship with intrauterine fetal growth retardation were shown. There were no statistically reliable differences between various cohorts of women.

A positive association of a high risk of the intrauterine fetal growth retardation in women with A/A CYP1A2*1F genotype and deletion polymorphism of the GSTM1 "-" gene has been shown. The heterozygous form of the C/A CYP1A2*1F gene polymorphism is statistically reliably associated with the resistance to this pathology, as well as the normally functioning GSTM1 "+" gene. Genotype A/A CYP1A2*1F in the combination with the deletion polymorphism of GSTM1 "-" gene is statistically reliably associated with intrauterine fetal growth retardation, and C/A CYP1A2*1F genotype in the combination with normally functioning GSTM1 "+" gene is associated with a low risk of the intrauterine fetal growth retardation. Comparative analysis of the relationship of the studied forms of genes of the xenobiotic biotransformation system with the intrauterine fetal growth retardation in the groups of female workers and housewives did not show statistically reliable differences.

Ethics. The studies were carried out in compliance with the ethical standards of the Bioethical Committee of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, elaborated on the basis of the Helsinki Declaration of the World Medical Association "Ethical Principles for Conducting Human Scientific Medical Research" as amended in 2013 and the "Rules of Clinical Practice in the Russian Federation" approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 266 dated 19.06.2003. All women were informed about their participation in the molecular-genetic study and gave written consent to carry it out.

Keywords: *intrauterine fetal growth retardation; gene polymorphism of the xenobiotic biotransformation system; CYP1A2*1F; GSTM1*

For citation: Gulyaeva O.N., Kazitskaya A.S., Zagorodnikova O.A., Renge L.V., Zhukova A.G. Gene polymorphism of the xenobiotic biotransformation system and the intrauterine fetal growth retardation in female workers of industrial enterprises. *Med. truda i prom. ekol.* 2021; 61(6): 415–420. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-6-415-420>

For correspondence: *Olga N. Gulyaeva*, senior researcher of the Molecular-genetic and experimental studies laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases. E-mail: Gulyaich1973@mail.ru

Information about the authors: Gulyaeva O.N. <https://orcid.org/0000-0003-2225-6923>
 Kazitskaya A.S. <https://orcid.org/0000-0001-8292-4810>
 Zagorodnikova O.A. <https://orcid.org/0000-0002-1075-2957>
 Renge L.V. <https://orcid.org/0000-0002-7237-9721>
 Zhukova A.G. <https://orcid.org/0000-0002-4797-7842>

Contribution:

Gulyaeva O.N. — research concept and design, genetic research, statistical processing, text writing;

Zagorodnikova O.A. — collecting material;

Kazitskaya A.S. — conducting genetic research, writing a text;

Zhukova A.G. — editing;

Renge L.V. — editing.

Funding. The study had no funding.

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

Received: 11.05.2021 / Accepted: 09.07.2021 / Published: 07.08.2021

Развитие промышленного производства во всех странах мира сопровождается широким использованием женской рабочей силы, в том числе на рабочих местах с вредными условиями труда. В России к началу нынешнего века в различных отраслях производства и учреждениях работало 31,4 млн женщин, из них на предприятиях с вредны-

ми условиями труда — 6,8 млн. Более чем на 40% этих предприятий условия труда не соответствовали санитарно-гигиеническим нормативам [1, 2]. Необходимо отметить, что предельно допустимые концентрации вредных веществ для рабочих помещений разрабатывались обычно без учета влияния их на репродуктивную функцию, поэто-

му особое значение для оценки отдаленных последствий воздействия вредных производственных факторов представляют исследования системы мать–плацента–плод.

Химические вещества, поступая в организм женщины, способны не только вызывать изменения плаценты и нарушать развитие плода, но и менять микроэлементный состав тканей. Так, в плаценте женщин, работающих на разных участках производства фосфорных удобрений, содержание фосфора было превышено в 2,8–6,7 раза. Проницаемость плаценты зависит от общего состояния материнского организма, от срока беременности, особенностей молекулярной структуры токсиканта [3]. При морфологическом исследовании последов родильниц, работающих в производствах по переработке пластмасс на основе стирола, обнаружены признаки воспаления. Выявлены признаки перерождения цитотрофобласта, повышенное отложение фибрина, отёк, дистрофические и некротические изменения, характеризующие старение плацентарной ткани, снижение ферментативной активности глутатион-трансферазы, которая в значительной степени обеспечивает защитную дезинтоксикационную функцию плаценты [4]. У работниц производства синтетического каучука установлены изменения морфологических параметров плаценты, активация тучных клеток соединительной ткани и рост термостабильной щелочной фосфатазы в плазме крови, что свидетельствует о прямом повреждающем действии токсикантов на синцитиотрофобласт.

За выведение из клетки токсичных продуктов отвечает система биотрансформации ксенобиотиков, от активности работы которой во многом зависит скорость детоксикации путем перевода токсичных продуктов в водорастворимые нетоксичные производные. В последние годы активно изучаются полиморфизмы генов этой системы и их роль в развитии различных заболеваний, в том числе и профессионально обусловленных [5, 6].

Известно множество химических веществ, которые способны проникать через плаценту и негативно влиять на развитие плода. Среди клинических проявлений, обусловленных нарушениями структуры и функции плаценты факторами производственной среды, можно выделить несколько основных: 1) высокая частота задержки внутриутробного развития плода; 2) функциональная незрелость плода и новорождённого; 3) развитие конъюгационной желтухи, требующей коррекции; 4) нарушение нейрого르몬альной регуляции у новорождённых; 5) нарушения иммунного статуса; 6) морфологические изменения форменных элементов крови [7].

Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) признана одной из основных причин заболеваемости и смертности в младенчестве и раннем детском возрасте во всех странах мира [8]. Данная патология составляет 5–17,6% случаев от числа всех беременностей и 20% среди мертворождённых плодов [9]. Поскольку причины возникновения и механизмы развития этого процесса являются определяющими при выборе тактики выхаживания таких детей, актуальным является изучение механизмов подавления детоксикационной функции плаценты [10].

Цель исследования — определить связь полиморфизма генов I и II фаз системы биотрансформации ксенобиотиков с задержкой внутриутробного развития плода у женщин, проживающих на юге Кемеровской области и работающих во вредных условиях труда.

Проведено обследование 39 женщин репродуктивного возраста, проживающих на территории Новокузнецка, 20 из них работали на различных предприятиях города. В исследуемую группу вошли 14 женщины, родившие детей с задержкой внутриутробного развития разной степени тяжести. Группу сравнения (контроль) составили 25 женщин. У них не было спонтанных выкидышей, и они выносили ребенка, не имеющего задержки внутриутробного развития.

Выделение геномной ДНК и типирование генов системы биотрансформации ксенобиотиков проводилось описанными ранее методами [5].

Сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов с целью выявления ассоциации с задержкой внутриутробного развития плода проводили с использованием критерия χ^2 , тест на соответствие распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга — с использованием точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$ [11].

В соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г., биоэтическим комитетом НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний были разработаны этические стандарты, согласно которым проводилось обследование пациенток.

В работе исследовалась частота встречаемости полиморфизма генов первой и второй фаз биотрансформации ксенобиотиков — *CYP1A2*1F*, *GSTM1*, определяющих активность работы ферментов системы детоксикации, а также их сочетаний — в группе женщин, работающих на промышленных предприятиях г. Новокузнецка и родивших детей с задержкой внутриутробного развития. Показана положительная ассоциация высокого риска ЗВУР плода у женщин с генотипом *A/A CYP1A2*1F* (χ^2 — 5,61; *OR* — 5,31) и делеционным полиморфизмом гена *GSTM1* «-» (χ^2 — 4,81; *OR* — 5,5). Гетерозиготная форма полиморфизма гена *C/A CYP1A2*1F* статистически достоверно связана с резистентностью к данной патологии (χ^2 — 4,57; *OR* — 0,23), также как и нормально функционирующий ген *GSTM1* «+» (χ^2 — 4,81; *OR* — 0,18), **таблица 1.**

К ферментам первой фазы биотрансформации ксенобиотиков относятся цитохромы *P450*. Являясь ключевыми компонентами монооксигеназ, они катализируют окисление множества ксенобиотиков (полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), полихлорированные бифенилы и др.), которые чрезвычайно стабильны и широко распространены [12, 13]. У человека одним из наиболее важных цитохромов, участвующих в метаболизме чужеродных веществ, является *CYP1A2*. Этот фермент конститутивно экспрессируется в печени человека, катализируя активацию ксенобиотиков. Уровень активности данного фермента зависит от полиморфизма гена *CYP1A2*. Известны несколько полиморфизмов данного гена во 2-м и 7-м экзонах, а также в 1-м интроне, именно последний оказывает действие на индуцибельность *CYP1A2* [14, 15]. На основании активности в метаболизме ряда ПАУ популяция может быть разделена на два фенотипа: интенсивные метаболизеры — носители мутантного аллеля *A* гена *CYP1A2* — и слабые метаболизеры — носители дикого

Полиморфизмы генов системы биотрансформации ксенобиотиков, ассоциированные с риском задержки внутриутробного развития плода
Gene polymorphisms of the xenobiotic biotransformation system associated with the risk of the intrauterine fetal growth retardation

Группа	Генотипы I и II фаз системы биотрансформации ксенобиотиков				
	CYP1A2			GSTM1	
	AA	CA	CC	Норма	Делеция
Женщины с задержкой внутриутробного развития плода (n=14)	10	4	0	8	6
Контроль (n=25)	8	16	1	22	3
χ^2	5,61	4,51	0,57	4,81	4,81
OR	5,31	0,23	0,0	0,18	5,5

Примечание: χ^2 и OR — критерии различий распределений генотипов в контроле и у женщин с задержкой внутриутробного развития плода.

Note: χ^2 and OR — criteria for the differences in the distribution of genotypes in the control and in women with the intrauterine fetal growth retardation.

варианта С гена CYP1A2 [16]. В активной форме ксенобиотики нарушают работу многих генов, вызывая развитие различных патологий, в том числе и ЗВУР. Ранее нами уже была показана достоверная связь между генотипом A/A CYP1A2*1F и риском возникновения ВПР [5].

Во второй фазе детоксикации ксенобиотиков ключевую роль играют глутатион-S-трансферазы (GSTs). Эти ферменты катализируют присоединение глутатиона к электрофильному центру разнообразных химических соединений, что приводит к потере токсичности и образованию гидрофильных продуктов, которые в дальнейшем могут быть метаболизируются и выведены из клетки. GSTs обладают также некоторой пероксидазной активностью, благодаря чему играют важную роль во внутриклеточном связывании и транспорте большого числа как эндогенных, так и экзогенных соединений. У человека встречается 3 аллельных варианта гена GSTM1, один из которых содержит протяженную делецию и кодирует неактивный вариант фермента (так называемый GSTM1 «-»). Ранее нами уже была показана достоверная связь между генотипом GSTM1 «-» и риском возникновения ВПР [5].

При рассмотрении адекватности работы системы биотрансформации ксенобиотиков следует обращать внимание на соотношение активностей I и II фаз детоксикации. Наибольшие генотоксические эффекты наблюдаются при

высокой активности ферментов первой фазы метаболизма ксенобиотиков и низкой второй.

В работе исследовались сочетания форм генов разных фаз биотрансформации ксенобиотиков и их ассоциации с задержкой внутриутробного развития. Показана статистически достоверная связь ЗВУР с генотипом A/A CYP1A2*1F в сочетании с делеционным полиморфизмом гена GSTM1 «-» (χ^2 — 4,68; OR — 6,39). В то время как генотип C/A CYP1A2*1F в сочетании с нормально функционирующим геном GSTM1 «+» ассоциирован с низким риском ЗВУР (χ^2 — 5,37; OR — 0,8), **таблица 2**.

Гомозиготный генотип A/A CYP1A2*1F определяет высокую активность кодируемого фермента первой фазы системы биотрансформации ксенобиотиков, это приводит к увеличению скорости мутационного процесса за счет повреждения молекул ДНК различными ДНК-аддуктами, что в свою очередь повышает риск ЗВУР. Особенно усиливается это повреждающее действие в случаях, когда с данной формой гена CYP1A2 сочетается делеционная форма гена GSTM1 «-», т. к. в результате формирования гидрофильных конъюгатов замедляется и воздействие активных ДНК-аддуктов на ДНК происходит значительно дольше, увеличивая уровень конечных генетических эффектов ксенобиотиков. В то же время дикий вариант С гена CYP1A2*1F, даже в гетерозиготном состоянии, значи-

Сочетание полиморфизмов генов I и II фаз системы биотрансформации ксенобиотиков, ассоциированных с задержкой внутриутробного развития плода
Combinations of gene polymorphisms of phases I and II of the xenobiotic biotransformation system associated with the intrauterine fetal growth retardation

Группа	Сочетание генотипов					
	GSTM1 (норма) / CYP1A2			GSTM1 (делеция) / CYP1A2		
	AA	CA	CC	AA	CA	CC
Женщины с задержкой внутриутробного развития плода (n=14)	5	3	0	5	1	0
Контроль (n=25)	6	15	1	2	1	0
χ^2	0,61	5,37	0,57	4,68	0,18	«ошибка»
OR	1,76	0,8	0,00	6,39	1,85	«ошибка»

Примечание: χ^2 и OR — критерии различий распределений генотипов в контроле и у женщин с задержкой внутриутробного развития плода.

Note: χ^2 and OR — criteria for the differences in the distribution of genotypes in the control and in women with the intrauterine fetal growth retardation.

тельно замедляет эти процессы за счет снижения активности кодируемого фермента, особенно в сочетании с нормально функционирующим геном *GSTM1* «+».

При сравнительном анализе связи изученных форм генов I и II фаз системы биотрансформации ксенобиотиков и их сочетаний с задержкой внутриутробного развития плода в группах работающих женщин и домохозяек статистически достоверных различий не обнаружено.

Город Новокузнецк — место проживания женщин, принимавших участие в исследовании. Это один из самых грязных городов России. На его территории отмечается стабильно «очень высокий уровень» суммарного загрязнения атмосферного воздуха (ИЗА 21,27–35,78), величина комплексной антропогенной нагрузки оценивается как «очень высокая» (КН 4,5–12,4), город занимает второе место в России по сумме выбросов бензапирена, в десятки раз превышены ПДК загрязнения почвы нитратами и фторидами [17]. На основании вышесказанного можно предположить, что ЗВУР плода у женщин связана с высоким промышленным загрязнением города, а не с вредными условиями труда работающих женщин.

Выводы:

1. Показана положительная ассоциация высокого риска ЗВУР плода у женщин с генотипом А/А *CYP1A2*1F* (χ^2 — 5,61; OR — 5,31) и делеционным полиморфизмом гена *GSTM1* «-» (χ^2 — 4,81; OR — 5,5). Гетерозиготная форма полиморфизма гена *C/A CYP1A2*1F* статистически достоверно связана с резистентностью к данной патологии (χ^2 — 4,57; OR — 0,23), также как и нормально функционирующий ген *GSTM1* «+» (χ^2 — 4,81; OR — 0,18).

2. Показана статистически достоверная связь ЗВУР плода с генотипом А/А *CYP1A2*1F* в сочетании с делеционным полиморфизмом гена *GSTM1* «-» (χ^2 — 4,68; OR — 6,39). В то время как генотип *C/A CYP1A2*1F* в сочетании с нормально функционирующим геном *GSTM1* «+» ассоциирован с низким риском ЗВУР (χ^2 — 5,37; OR — 0,8).

3. При сравнительном анализе связи изученных форм генов I и II фаз системы биотрансформации ксенобиотиков и их сочетаний с задержкой внутриутробного развития плода в группах работающих женщин и домохозяек статистически достоверных различий не обнаружено.

Список литературы

1. Сивочалова О.В., Радионова Г.К. Медико-экологические аспекты проблемы охраны репродуктивного здоровья работающих России. *Мед. труда и пром. экол.* 1999; (3): 1–5.
2. Сивочалова О.В., Фесенко М.А. Действие ксенобиотиков на процессы репродукции. В кн.: Курляндский Б.А., Филлов В.А., ред. *Общая токсикология*. М.: Медицина; 2002: 445–73.
3. Червов В.О., Артымук Н.В., Данилова Л.Н. Гормоноподобные ксенобиотики и гинекологические проблемы. Обзор литературы. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018; (2): 20–6.
4. Topinka J, Milcova A, Libalova H, Novakova Z, Rossner P, Balasak I. et al. Biomarkers of exposure to tobacco smoke and environmental pollutants in mothers and their transplacental transfer to the foetus. Part I: Bulky DNA adducts. *Mutat Res*. 2009; 669(1–2): 13–9. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.04.011>
5. Гуляева О.Н., Казичка 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 сан.* 2018; 97(7): 585–90. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-7-585-590>
6. Казичка А.С., Панев Н.И., Ядыкина Т.К., Гуляева О.Н., Евсеева Н.А. Генетические и биохимические аспекты формирования профессионального хронического пылевого бронхита. *Мед. труда и пром. экол.* 2019; 59(6): 342–7. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-6-342-347>
7. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Курцер М.А. *Акушерство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
8. Володин Н.Н., ред. *Неонатология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
9. Белоусова Т.В., Андриюшина И.В. Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья детей в последующие периоды жизни. Возможности нутритивной коррекции. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2015; 14(1): 23–30.
10. Дегтярева Е.А., Захарова О.А., Куфа М.А., Кантемирова М.Г., Радзинский В.Е. Эффективность прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода. *Рос. вест. перинатол. и педиат.* 2018; 63(6): 37–45. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-37-45>
11. Спичцын В.А. *Биохимический полиморфизм человека (антропологические аспекты)*. М.: МГУ; 1985.
12. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Активированные кислородные метаболиты в монооксигеназных реакциях. *Бюл. СО РАМН*. 2005; 25(4): 7–12.
13. Schmidt R.J., Romitti P.A., Burns T.L., Murray J.C., Browne M.L., Druschel C.M. et al. Caffeine, selected metabolic gene variants, and risk for neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010; 88(7): 560–9. <https://doi.org/10.1002/bdra.20681>
14. Chida M., Yokoi T., Fukui T., Kinoshita M., Yokota J., Kamataki T. Detection of three genetic polymorphisms in the 5'-Flanking Region and intron 1 in human *CYP1A2* in the Japanese population. *Jpn J Cancer Res*. 1999; 90(9): 899–902. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1999.tb00832.x>
15. Гуляева Л.Ф., Вавилин В.А., Ляхович В.В. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе. *Экология. Серия аналитических обзоров мировой литературы*. 2000; (57): 1–85.
16. Салимова А.З., Кутуев И.А., Хусаинова Р.И., Ахметова В.Л., Святова Г.С., Березина Г.М. и др. Изучение этнотерриториальных групп казахов по данным полиморфизма ДНК ядерного генома. *Генетика*. 2005; 41(7): 973–80.
17. Бачина А.В., Коськина 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. *Мед. в Кузбассе*. 2017; 16(1): 30–9.

References

1. Sivochalova O.V., Radionova G.K. Medical and ecologic problems associated with workers' reproductive health preservation in Russia. *Med. truda i prom. ekol.* 1999; (3): 1–5 (in Russian).
2. Sivochalova O.V., Fesenko M.A. The effect of xenobiotics on reproductive processes. In: Kurljandsky B.A., Filov V.A., eds. *General toxicology*. Moscow: Meditsina; 2002: 445–73 (in Russian).
3. Chervov V.O., Artymuk N.V., Danilova L.N. Hormone-like xenobiotics and gynecological problems. Literature review. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2018; (2): 20–6 (in Russian).
4. Topinka J, Milcova A, Libalova H, Novakova Z, Rossner P,

- Balacak I. et al. Biomarkers of exposure to tobacco smoke and environmental pollutants in mothers and their transplacental transfer to the foetus. Part I: Bulky DNA adducts. *Mutat Res.* 2009; 669(1–2): 13–9. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.04.011>
5. 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.* 2018; 97(7): 585–90. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-7-585-5> (in Russian).
 6. Kazitskaya A.S., Panev N.I., Yadykina T.K., Gulyaeva O.N., Evseeva N.A. Genetic and biochemical aspects of formation of professional chronic dust bronchitis. *Med. truda i prom. ekol.* 2019; 59(6): 342–7. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-6-342-347> (in Russian).
 7. Savelyeva G.M., Shalina R.I., Sichinava L.G., Panina O.B., Kurtser M.A. *Obstetrics.* Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (in Russian).
 8. Volodin N.N., ed. *Neonatology: national guidelines.* M: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian).
 9. Belousova T.V., Andryushina I.V. Intrauterine growth retardation and its impact on children's health in after-life. The possibility of nutrition support. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2015; 14(1): 23–30 (in Russian).
 10. Degtyareva E.A., Zakharova O.A., Kufa M.A., Kantemirova M.G., Radzinskiy V.E. The efficacy of prognosis and early diagnostics of fetal growth retardation. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2018; 63(6): 37–45. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-37-45> (in Russian).
 11. Spitsyn V.A. *Biochemical human polymorphism (anthropological aspects).* Moscow: Moscow State University; 1985 (in Russian).
 12. Lyakhovich V.V., Vavilin V.A., Zenkov N.K., Menshchikova E.B. Activated oxygen metabolites in monoxygenase reactions. *Byulleten' SO RAMN.* 2005; 25(4): 7–12 (in Russian).
 13. Schmidt R.J., Romitti P.A., Burns T.L., Murray J.C., Browne M.L., Druschel C.M. et al. Caffeine, selected metabolic gene variants, and risk for neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010; 88(7): 560–9. <https://doi.org/10.1002/bdra.20681>
 14. Chida M., Yokoi T., Fukui T., Kinoshita M., Yokota J., Kamataki T. Detection of three genetic polymorphisms in the 5'-Flanking Region and intron 1 in human CYP1A2 in the Japanese population. *Jpn J Cancer Res.* 1999; 90(9): 899–902. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1999.tb00832.x>
 15. Gulyaeva L.F., Vavilin V.A., Lyakhovich V.V. Xenobiotic biotransformation enzymes in chemical cancerogenesis. *Ekologiya. Seriya analiticheskikh obzorov mirovoy literatury.* 2000; (57): 1–85 (in Russian).
 16. Salimova A.Z., Kutuev I.A., Khusainova R.I., Akhmetova V.L., Svyatova G.S., Berezina G.M. et al. Analysis of ethnogeographic groups of Kazakhs based on nuclear genome DNA polymorphism. *Russ J Genet.* 2005; 41(7): 794–800. <https://doi.org/10.1007/s11177-005-0162-1>
 17. Bachina A.V., Koskina 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 (in Russian).