

# АССОЦИАЦИЯ ГЕНОВ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ GSTT1 И GSTM1 С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН ШОРСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ — КУЗБАСС

## ASSOCIATION OF GENES FOR DETOXIFICATION OF XENOBIOTICS GSTT1 AND GSTM1 WITH MISCARRIAGE IN WOMEN OF SHOR NATIONALITY OF THE KEMEROVO REGION — KUZBASS

**F. Luzina**  
**A. Doroshilova**  
**S. Palevskaya**  
**A. Zhukova**  
**O. Gulyaeva**  
**A. Kazitskaya**  
**T. Yadykina**  
**T. Ivanova**  
**O. Ilchenko**

*Summary.* The associations of polymorphic variants of GSTM1 and GSTT1 genes and their combinations with miscarriage of pregnancy in women of the Shor nationality of the Kemerovo region were studied, and the possible genetic risk was calculated. In expedition conditions 151 women were examined, 64 of them with miscarriage of pregnancy. The polymorphisms of GSTM1 and GSTT1 genes were typed by Real Time PCR method. A positive association between the GSTM1 gene and the risk of pregnancy failure was revealed. It was found that the protective effect is associated with the combination of «functionally active» genotypes GSTM1 + / GSTT1 +.

*Keywords:* shors, xenobiotic biotransformation genes GSTM1 and GSTT1, miscarriage.

**Лузина Фаина Анисимовна**

Кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, г. Новокузнецк  
luzina45@mail.ru

**Дорошилова Анастасия Викторовна**

Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, г. Новокузнецк  
doroshilova\_av@mail.ru

**Палевская Светлана Александровна**

Доктор медицинских наук, проректор, директор, Самарский государственный медицинский университет  
s.a.palevskaya@samsmu.ru

**Жукова Анна Геннадьевна**

Доктор биологических наук, доцент, Заведующий лабораторией, Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, г. Новокузнецк  
nyura\_g@mail.ru

**Гуляева Ольга Николаевна**

Старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, г. Новокузнецк  
gulyaich1973@mail.ru

**Казичка Анастасия Сергеевна**

Кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, г. Новокузнецк  
anastasiya\_kazitskaya@mail.ru

**Ядыкина Татьяна Константиновна**

Кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, г. Новокузнецк  
yadykina.tanya@yandex.ru

**Иванова Татьяна Владимировна**

Кандидат медицинских наук, доцент, Самарский государственный медицинский университет  
t.v.ivanova@samsmu.ru

**Ильченко Олеся Андреевна**

Кандидат медицинских наук, ассистент, Самарский государственный медицинский университет  
olesay.ilchenko@gmail.com



**Н**евынашивание беременности (НБ) является одним из основных факторов нарушения репродуктивного здоровья женщин — качественной характеристики воспроизводства населения [1].

Несмотря на достижения современной медицины, проблема НБ по-прежнему остается актуальной, так как «влечет за собой не только демографические потери», но и нарушает репродуктивное и социально-психологическое здоровье женщины [2].

Основной вклад в НБ вносят спонтанные аборт, частота которых составляет 15–20 % от всех диагностированных беременностей и на сегодняшний день не имеет тенденции к снижению [3].

Проблема потери беременности особенно значима для коренного малочисленного народа Кемеровской области — шорцев, численность которых систематически сокращается (1989 г. — 12585 человек, 2010 г. — 10672 человек, 2020 г. — 8324 человек) [4]. Для шорцев характерен суженный режим воспроизводства населения, не обеспечивающий простого замещения поколений [5].

Одним из путей решения этой проблемы является поиск возможных причин и диагностических генетических маркеров нарушения репродукции. При этом особое место отводится генам, ответственным за синтез ферментов биотрансформации ксенобиотиков, повреждающее действие которых может происходить на всех этапах беременности [6].

Процесс детоксикации ксенобиотиков — сложная система взаимодействия различных ферментов с экзо- и эндогенными веществами. Ферменты I фазы связывают ксенобиотики и эндобиотики с образованием промежуточных и часто токсичных электрофильных метаболитов, которые под воздействием ферментов II фазы превращаются в водорастворимые нетоксичные соединения и выводятся из организма (III фаза) [2].

Одной из наиболее важных частей ферментов второй фазы системы биотрансформации ксенобиотиков являются глутатион-S-трансферазы (GST).

*Аннотация.* Исследованы ассоциации полиморфных вариантов генов GSTM1 и GSTT1 и их сочетания с невынашиванием беременности у женщин шорской национальности Кемеровской области, рассчитан возможный генетический риск. В экспедиционных условиях обследованы 151 женщина, из них с невынашиванием беременности — 64 человека. Методом ПЦР Real Time проведено типирование полиморфизмов генов GSTM1 и GSTT1. Выявлена положительная ассоциативная связь между геном GSTM1 и риском невынашивания беременности. Установлено, что протективный эффект связан с сочетанием «функционально активных» генотипов GSTM1 + / GSTT1 +.

*Ключевые слова:* шорцы, гены биотрансформации ксенобиотиков GSTM1 и GSTT1, невынашивание беременности.

Ферменты GST присутствуют в различных тканях и начинают экспрессироваться с эмбрионального периода. «Полиморфизм генов, контролирующих их синтез, может приводить к повышению или снижению активности соответствующих ферментов и, таким образом, быть причиной дисбаланса между ферментами I и II фаз» [6]. «Следствием такого дисбаланса может быть накопление в организме матери и плода различных токсинов, приводящих к угрозе прерывания беременности на ранних сроках» [6].

Они участвуют не только в метаболизме и детоксикации активных форм кислорода, канцерогенов и ксенобиотиков, но и повышают устойчивость клеток к перекисному окислению липидов, участвуют во внеклеточном транспорте гормонов, в биосинтезе некоторых биологически активных веществ [2, 7].

Центральное место в семействе глутатион-S-трансфераз занимают гены GSTM1, GSTT1. Их мутантные аллели приводят к отсутствию синтеза соответствующих ферментов. Следствие этого — ассоциации с развитием многих болезней женщины, ограничивающих наступление беременности или нарушающих ее течение: миомой матки [8], раком шейки матки [9], раком молочной железы [10], синдромом поликистозных яичников [11], плацентарной недостаточностью, преэклампсией [12], невынашиванием беременности [2, 6, 7, 11, 13, 14].

Анализ обзора литературы по данной проблеме свидетельствует о вовлеченности «нулевых» вариантов генов GSTM1 и GSTT1 в развитие самых разных заболеваний репродуктивной сферы женщины. В то же время, одна и та же патология, в частности НБ, может быть как ассоциированной с названными генами [7, 13, 15–18], так и не связанной с ними [17].

Известно, что частота делеций генов GSTM1 и GSTT1 существенно различается в зависимости от континентального происхождения популяций и их этнической принадлежности [8, 18–20], что имеет значение для достижения цели персонализированной медицины в клинической практике.

Распределение полиморфизмов генов GSTM1 и GSTT1 наиболее полно представлено в крупнейшем мировом систематическом обзоре Nakanishi et al. [8].

Генотип GSTM1 0/0 достаточно широко распространен в популяциях человека, его частота составляет в среднем 0,5: Восточная и Центральная Азия — 0,53 и 0,52; Ближний Восток — 0,49; Европа — 0,52. Самая высокая частота — у жителей Северной Африки — 0,55 и, напротив, у африканцев к югу от Сахары отмечен мировой минимум — 0,27. Частота генотипа GSTT1 0/0 варьирует в диапазоне 0,2–0,3 и редко превышает рубеж 0,4–0,5 [8].

В России генетическая структура популяций характеризуется большим размахом изменчивости делеционных вариантов генов GSTM1 и GSTT1. Этнические группы с максимальной частотой нулевого генотипа GSTM1 — это башкиры (0,63) [21], буряты западные (0,577) и восточные (0,377) [20]. Сниженные частоты имеют самодийские этносы — нганасаны (0,09), селькупы (0,20) Северной Сибири [19], а также телеуты (0,17) [20] и шорцы (0,17–0,23) Южной Сибири [22]. Частота генотипов GSTM1 0/0 и GSTT1 0/0 у русских в целом сходна с распространенностью делеций у представителей европеоидной расы [2, 19–21].

Согласно данным нашего исследования [22] частоты нулевых генотипов GSTM1 0/0 и GSTT1 0/0 у шорцев оказались статистически значимо ниже, чем у пришлого европеоидного населения: GSTM1 0/0 ( $\chi^2=9,42$ ,  $p=0,002$ ), GSTT1 0/0 ( $\chi^2=4,62$ ,  $p=0,032$ ). «Одновременное сочетание «нулевых» генотипов по двум локусам у шорцев встречается в 3–4 раза реже, чем у населения европейского происхождения» [22].

Каждому человеку присуща уникальная комбинация полиморфных вариантов генов системы метаболизма ксенобиотиков и, в зависимости от индивидуальных наследственных особенностей, «дифференциальная чувствительность разных людей к средовым факторам сводится к адаптивному процессу или, напротив, к дезадаптации», сопровождающейся проявлением различных заболеваний [23].

В работах зарубежных и отечественных авторов имеются многочисленные указания на связь глутатион-S-трансфераз с потерей беременности, однако сведения об этнических особенностях распределения генетических маркеров при данной патологии не многочисленны и нередко противоречивы [7, 13, 15, 16, 18, 24].

Проблема изучения молекулярно-генетических механизмов предрасположенности или устойчивости к различным заболеваниям с учетом этно-популяционной специфики региона является актуальной в со-

временной медицине, популяционной и экологической генетике [25]. В связи с этим изучение роли полиморфизма генов системы детоксикации ксенобиотиков (GSTM1 и GSTT1) с невынашиванием беременности у шорок — представительниц коренного малочисленного народа Кузбасса — представляется актуальным.

*Целью данного исследования* стало изучение и расчет возможного генетического риска невынашивания беременности у женщин шорской национальности Кемеровской области на основании исследования ассоциации полиморфных вариантов генов GSTM1 и GSTT1.

Материал собран в экспедиционных условиях в 2010–2016 гг., а также в 2018 г. Выборка шорцев представлена из основных ареалов их расселения в Таштагольском, Междуреченском и Мысковском районах Кемеровской области. Забор крови у взрослого коренного населения проводился согласно Национальному стандарту «Процедуры взятия проб венозной и капиллярной крови для лабораторных исследований» с заполнением «Информированного согласия». Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г., одобрено Этическим комитетом НИИ КППЗ.

В группу женщин с невынашиванием беременности включены шорки со спорадическими и привычными выкидышами. Численность выборки женщин с невынашиванием беременности (срок гестации до 22 недель) составила 64 человека, без отягощенного акушерского анамнеза по потере беременности — 87 женщин. Группы «случай–контроль» были сопоставимы по возрасту:  $48,5 \pm 1,67$  года и  $48,6 \pm 1,39$  года соответственно. Сбор информации проводился путем анкетирования, выкопировки данных из первичных медицинских документов: медицинских карт амбулаторного больного, выписок из истории болезни.

Для выделения образцов ДНК из венозной крови использовался стандартный метод фенол-хлороформной экстракции. Типирование полиморфизмов генов GSTM1 и GSTT1 проведено методом ПЦР Real Time с применением наборов реактивов ООО «СибДНК».

Статистическая обработка полученных данных осуществлена в программе SNPStats. Для оценки связи полиморфизмов генов GSTM1 и GSTT1 и их сочетаний с НБ рассчитаны отношения шансов (ОШ) при 95 % доверительном интервале (ДИ).

Результаты распределения полиморфных вариантов генов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков (GSTM1 и GSTT1) у женщин шорской национальности

Таблица 1.

Частотные характеристики генов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков GSTM1 и GSTT1 у женщин шорской национальности с невынашиванием беременности и в контрольной группе

Группа обследованных		GSTM1		Сумма	GSTT1		Сумма
		+/+ и +/-	0/0		+/+ и +/-	0/0	
Шорки с невынашиванием беременности	абс.	48	16	64	51	13	64
	%	75,0	25,0	100	79,69	20,31	100
Шорки — контроль	абс.	77	1	87	68	19	87
	%	88,51	11,49	100	78,16	21,84	100
$\chi^2$		3,82			0,001		
p		0,049			0,980		
Отношение шансов (ОШ)		2,57 (1,08–6,12)			0,91 (0,41–2,02)		
p		0,031			0,82		

Таблица 2.

Распределение различных сочетаний генотипов GSTM1 и GSTT1 у женщин с невынашиванием беременности и в контрольной группе

Группа обследованных		GSTM1 +/- GSTT1 +	GSTM1 0/0 / GSTT1 +	GSTM1 +/- GSTT1 0/0	GSTM1 0/0 / GSTT1 0/0	Сумма
Шорки с невынашиванием беременности	абс.	37	14	11	2	64
	%	57,81	21,88	17,19	3,13	100
Шорки — контроль	абс.	59	9	18	1	87
	%	67,82	10,34	20,69	1,15	100

с невынашиванием беременности и в контрольной группе приведены в табл. 1.

По распределению «нулевых» генотипов GSTM1 0/0 и GSTT1 0/0 в основной и контрольной группах получены следующие результаты: доля генотипа GSTM1 0/0 в группе женщин с НБ составила 25,0 %, в контроле — 11,49 %. Различия статистически значимы ( $\chi^2=3,82$ ,  $p=0,049$ ). Частота генотипа GSTT1 0/0 у женщин с нарушением репродукции и в контрольной группе не достигает статистической значимости ( $\chi^2=0,001$ ,  $p=0,980$ ).

Сочетание двойных «функционально ослабленных» генотипов GSTM1 0/0 и GSTT1 0/0 у женщин с НБ встречается в 2,7 раза чаще по сравнению с женщинами без отягощенного акушерского анамнеза по потере беременности (0,031 и 0,012 соответственно). В то же время частота комбинации генотипов GSTM1+/GSTT1+, ответственных за нормальную активность ферментов глутатион-S-трансфераз классов  $\mu$ -1 и  $\theta$ -1, у женщин с НБ на 10 % ниже, чем в группе сравнения (табл. 2).

Из двух вариантов сочетаний генотипов — со сниженной функциональной активностью и нормальной (GSTM1 0/0 / GSTT1 + и GSTT1 0/0 / GSTM1 +) — женщины

с нулевым генотипом GSTM1 0/0 и хотя бы одним аллелем GSTT1+ имеют повышенный показатель отношения шансов (ОШ=1,57 (0,99–2,51), но при  $p=0,058$  различия (между основной и контрольной группами) статистически незначимы. Поэтому носительство данной комбинации генотипов можно рассматривать лишь как тенденцию НБ.

Таким образом, в ходе проведенного исследования у женщин коренной национальности установлена ассоциация «нулевого» генотипа GSTM1 0/0 с нарушением репродукции (ОШ=2,57; 95 % ДИ=1,08–6,12,  $p=0,031$ ) и отсутствие подобного эффекта по делетированному генотипу GSTT1 0/0 (ОШ=0,91; 95 % ДИ=0,41–2,02,  $p=0,82$ ).

Определено, что спонтанный выкидыш является распространенным осложнением беременности. Он обусловлен многими факторами, в том числе и генетической предрасположенностью.

Исходя из данных исследования, подсчитано, что, по сравнению с контрольной группой ( $\chi^2=3,82$ ,  $p=0,049$ ), гомозиготный по делеции генотип GSTM1 0/0 статистически значимо встречается чаще у шорских женщин с невынашиванием беременности.



Одним из потенциальных факторов риска самопроизвольного прерывания беременности может быть окислительный стресс. При нем образование токсичных активных форм кислорода, азота, перекисей и др. превышает функциональную возможность клетки их удалять, что приводит к нарушению баланса между синтезом активных форм кислорода и активностью антиоксидантных ферментов, то есть взаимодействием ферментов первой и второй фаз биотрансформации ксенобиотиков [24, 26]. Такой дисбаланс приводит к интоксикации организма матери и плода, а также влечет за собой развитие многих патологических состояний, в том числе — прерывание беременности. Кроме того, окислительный стресс клетки влияет на ангиогенез, который задействован в дифференцировке эндометрия и эмбрионального роста [27]. Повреждение эндотелия и нарушение васкуляризации плаценты приводит к функциональным изменениям, связанным с потерей беременности [26].

Установлено, что в защите клеток от окислительного стресса важную роль играют ферменты глутатион-S-трансфераз. Их повышенная или пониженная активность зависит от полиморфизма генов, контролирующих их синтез [28].

Невынашивание беременности имеет многофакторную природу и на генетическую связь между вариантом GST и риском нарушения репродукции существенно влияют условия окружающей среды и этническая принадлежность населения. Генетическая предрасположенность реализуется только во взаимодействии со средовыми факторами, которые чрезвычайно разнообразны [29].

Кемеровская область характеризуется высоким уровнем техногенной и антропогенной нагрузки на окружающую среду и по уровню загрязнения занимает второе место в СФО после Красноярского края [30]. Все это создает угрозу здоровью населения Кузбасса. Кроме того, Кузбасс — это эндемичный по йододефициту регион, что также негативно отражается на репродуктивной функции женщины [34].

Сравнение полученных нами данных с результатами исследований других авторов показало, что генетическому риску потери беременности оказываются подвержены чаще женщины-носительницы генотипа GSTM1 0/0.

Подобное было продемонстрировано в исследовании, проведенном в Японии, где частота лиц с делецией гена GSTM1 была значительно выше в случаях привычного выкидыша по сравнению с данными популяционного контроля (61 против 41 %,  $p=0,025$ ) [16]. Нулевого генотипа GSTM1 оказался ассоциированным с риском потери беременности у итальянских [24] и иранских [18] женщин. В одном из двух исследований индийской популяции также выявлена статистически значимая ассо-

циация GSTM1 0/0 с потерей беременности, обнаружено отсутствие риска при генотипе GSTT1 0/0 [7]. Тогда как в другом исследовании ассоциированным с НБ оказался генотип GSTT1 0/0 [15]. В России подобное отмечено у женщин Башкортостана: в основной группе «выявлено достоверное повышение частоты делеции гена GSTT1 по сравнению с показателями контрольной группы (35,9 и 19,5 % соответственно,  $\chi^2 = 9,77$ ;  $p < 0,003$ )» [32].

В нашем исследовании различия в частоте генотипа GSTT1 0/0 у женщин с нарушением репродукции и в контрольной группе не достигают статистической значимости. Имеются исследования, в которых ассоциации нулевых генотипов с потерей беременности по генам GSTM1 и GSTT1 не выявлены. Так, в исследовании Л.А. Гордеевой и др. [14] делеционный вариант генов GSTM1 и GSTT1 присутствовал с одинаковой вероятностью у женщин с НБ и в контроле, при этом частоты этих генотипов были сопоставимы с распределением их у женщин европейской части России [2].

Неоднозначные результаты такого многофакторного заболевания, как невынашивание беременности могут быть обусловлены различными причинами, в том числе этническими и популяционными особенностями обследуемого населения. Так, расхождения в результатах исследований в Японии оказались связанными с неоднородностью этнического состава населения.

В исследованиях Sata et al. [13] отмечен повышенный риск потери беременности среди женщин при генотипе GSTM1 0/0, с другой стороны, Nonaka et al. [16] не обнаружили ассоциации этого полиморфизма среди женщин с тремя и более потерями беременности.

Расхождение может быть связано с разной этнической принадлежностью населения: Nonaka et al. [16] изучали население Японии, а Sata et al. [13] — население Саппоро, включающее этнические группы айнов и ямато, которые отличаются от общего японского населения.

Общепризнанно, что эволюционно сложившиеся генотип-средовые взаимодействия специфичны для каждой человеческой популяции, генетическая конституция человека обусловлена не только давлением природной и антропогенной среды, но и его расовой и этнической принадлежностью.

В исследованиях, проведенных ранее, нами было установлено, что делеционные варианты генов GSTM1 и GSTT1 в популяции шорцев встречаются реже, чем у европеоидного населения Кузбасса. Статистика такова: шорцы — GSTM1 0/0–0,232 и GSTT1 0/0–0,257, европеоидное население — GSTM1 0/0–0,446 и GSTT1 0/0–0,411 [22]. Несмотря на это, у женщин коренной национальности выявлена статистически значимая связь «нулевого»

генотипа гена GSTM1 с невынашиванием беременности ( $\chi^2=3,82$ ,  $p=0,049$ ), генотип GSTM1 0/0 можно рассматривать как генетический прогностический маркер потери беременности у женщин шорской национальности.

Следует заметить, что GSTM1 включен в качестве гена-кандидата в «Генетическую карту репродуктивного здоровья», разработанную в Институте акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН (Санкт-Петербург), которая используется врачами-генетиками и акушерами-гинекологами [2].

Носительство комбинаций генотипов GSTM1 0/0 / GSTT1 0/0 и GSTM1 0/0 / GSTT1 + у женщин Горной Шории увеличивает вероятность нарушения беременности. В исследовании В.С. Баранова и О.Н. Беспаловой [2] при анализе сочетания генотипов GSTM1 и GSTT1 аналогично было показано увеличение риска «возникновения, как первого, так и повторных самопроизвольных выкидышей у женщин — носителей «нулевых» генотипов (ОШ=3,23; 95 % ДИ: 1,24–8,35) и (ОШ=3,32; 95 % ДИ: 1,41–7,83)». В ряде зарубежных работ также установлен более высокий риск спонтанного прерывания беременности при сочетании двойных генотипов GSTM1 0/0 / GSTT1 0/0 [7, 33].

Следует отметить, что при исследовании ассоциаций с невынашиванием беременности важен учёт не только «нулевого» варианта гена GSTM1, но и его взаимодействие с другими генами системы глутатион-S-трансфераз. Например, женщины с «нулевым» вариантом гена GSTM1 могут иметь повышенную и компенсаторную экспрессию гена GSTA1. Генотип GSTM1 0/0 может играть защитную роль у женщин-носителей аллеля GSTA1\*-69T [25].

В перспективе, при исследовании ассоциаций полиморфных вариантов генов с НБ, планируется расширить спектр генов детоксикации (фаза II), а также генов, кодирующих ферменты микросомального окисления и реакции конъюгации (фаза I), составляющих генную сеть биотрансформации ксенобиотиков.

Данные настоящего исследования ясно показывают, что у женщин шорской национальности наличие «нулевого» варианта гена GSTM1 представляет собой риск невынашивания беременности (ОШ=2,57; 95 % ДИ=1,08–6,12,  $p=0,031$ ).

Комбинация двойных «функционально ослабленных» генотипов GSTM1 0/0 и GSTT1 0/0 у женщин с НБ встречается чаще по сравнению с контрольной группой (0,031 и 0,012 соответственно). Протективный эффект — снижение вероятности потери беременности — связан в основном с «функционально активными» генотипами GSTM1 + / GSTT1 +.

Таким образом, понимание генетических механизмов, определяющих индивидуальную чувствительность к ксенобиотикам, является важным аспектом охраны репродуктивного здоровья женщин коренной национальности Кемеровской области.

Полученные результаты могут быть использованы для разработки дополнительных критериев диагностики и прогноза НБ у женщин коренной национальности Кузбасса, что позволит определить тактику лечебных и профилактических мероприятий, а также может послужить основой для дальнейших эпидемиологических и фармакогенетических исследований в регионе, использоваться в разработке стратегии регионального здравоохранения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев Ю.А. Современное состояние репродуктивного здоровья населения Сибири как фактор сокращения рождаемости в регионе // Регион: экономика и социология. 2013; 2 (78): 215–236.
2. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. Баранов В.С., редактор. СПб: Изд-во Н-Л; 2009. 528 с.
3. Клинические рекомендации «Выкидыш (самопроизвольный аборт)» / Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2021. Режим доступа: [http://disuria.ru/\\_Id/12/1232\\_kr21002005MZ.pdf](http://disuria.ru/_Id/12/1232_kr21002005MZ.pdf)
4. Итоги ВПН-2020. Т. 5. Национальный состав и владение языками. Режим доступа: [https://rosstat.gov.ru/vpn/2020/Tom5\\_Nacionalnyj\\_sostav\\_i\\_vladenie\\_yazykami](https://rosstat.gov.ru/vpn/2020/Tom5_Nacionalnyj_sostav_i_vladenie_yazykami) (Дата доступа: 01.06.2024)
5. Дорошилова А.В., Лузина Ф.А., Палевская С.А., Смбалян С.М. Динамика параметров репродукции и воспроизводства шорцев — коренного малочисленного народа Кемеровской области // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020; 28 (3): 390–395. DOI: 10.32687/0869-866X-2020-28-3-390-395.
6. Беспалова О.Н. Генетика невынашивания беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2007; 56 (1): 81–95.
7. Nair R.R., Khanna A., Singh K. Association of GSTT1 and GSTM1 polymorphisms with early pregnancy loss in an Indian population and a meta-analysis. Reproductive Biomedicine Online 2013; 26 (4): 313–322. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.12.004.
8. Nakanishi G., Pita-Oliveira M., Bertagnolli Laísa S., Torres-Loureiro S., Scudeler M.M., Cirino H.S. et al. Worldwide Systematic Review of GSTM1 and GSTT1 Null Genotypes by Continent, Ethnicity and Therapeutic Area // OMICS: A Journal of Integrative Biology. 2022; 26 (10): 528–41. DOI: 10.1089/omi.2022.0090.
9. Исакова Ж.Т., Кипень В.Н., Юсуфова М.А., Айтбаев К.А., Букуев Н.М. Вклад вариантов генов семейства глутатионтрансфераз GSTM1, GSTRP1, GSTT1 в формирование предрасположенности к раку шейки матки у женщин кыргызской национальности // Вопросы онкологии. 2022; 68 (6): 805–813. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-6-805-813.

10. Miao L-F, Ye X-H, He X-F. Individual and combined effects of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms on breast cancer risk: a meta-analysis and re-analysis of systematic meta-analyses // *Plos One* 2020;15 (3): e0216147. DOI: 10.1371/journal.pone.0216147.
11. Melo P, Dhillon-Smith R., Islam M.A., Devall A., Coomarasamy A. Genetic causes of sporadic and recurrent miscarriage // *Fertility and Sterility*. 2023; 120 (5): 940–944. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.08.952.
12. Ковалев В.В., Кудрявцева Е.В. Молекулярно-генетические девиации и акушерская патология // *Акушерство и гинекология*. 2020; (1): 26–32. DOI: 10.18565/aig.2020.1.26-32.
13. Li Lin, Wang Ao, Ke Yi. GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and risk of preeclampsia: a system review and meta-analysis // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2023; 36 (2): 223–762. DOI: 10.1080/14767058.2023.2237623.
14. Sata F, Yamada H., Kondo T., Gong Y., Tozaki S., Kobashi G. et al. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and the risk of recurrent pregnancy loss // *Mol Hum Reprod*. 2003; 9 (3): 165–169.
15. Гордеева Л.А., Попова О.С., Воронина Е.Н., Шаталина И.В., Оленникова Р.В., Нерсесян С.Л. и др. Ассоциации полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с невынашиванием беременности в ранние сроки // *Молекулярная медицина*. 2017;15 (3): 37–44.
16. Parveen F, Faridi R.M., Das V., Tripathi G., Agrawal S. Genetic association of phase I and phase II detoxification genes with recurrent miscarriages among North Indian women // *Molecular Human Reproduction*. 2010; 16 (3): 207–214. DOI: 10.1093/molehr/gap096.
17. Nonaka T, Takakuwa K., Tanaka K. Analysis of the polymorphisms of genes coding biotransformation enzymes in recurrent miscarriage in the Japanese population // *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2011; (37): 1352–1358. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2011.01529. x.
18. Берёза И.А., Шаихова Д.Р., Амромина А.М. Взаимосвязь полиморфизмов генов семейства глутатион-S-трансфераз с различными заболеваниями (обзор зарубежной литературы) // *Токсикологический вестник*. 2023; 31 (2): 83–88. DOI: 10.47470/0869-7922-2023-31-2-83-88.
19. Ahmadi R., Salehi Z., Zahiri Z., Faraji Saravani M. Analysis of GSTM1 Polymorphism and Abortion in Guilan Province // *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2013; 22 (1): 234–241.
20. Корчагина Р.П., Осипова Л.П., Вавилова Н.А., Ермоленко Н.А., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1, CYP2D6, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний, в популяциях коренных этносов и русских Северной Сибири // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2011; 15 (3): 448–461.
21. Табиханова Л.Э., Осипова Л.П., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Распределение полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1 и GSTP1, в популяциях коренных жителей и русских Восточной Сибири // *Медицинская генетика*. 2019; 18 (2):24–34. DOI: 10.25557/2073–7998.2019.02.24-34.
22. Кочетова О.В., Коротина Г.Ф., Ахмадишина Л.Э., Викторова Т.В., Мустафина О.Е. Анализ полиморфных локусов генов ферментов антиоксидантной защиты в этнических группах республики Башкортостан. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019; 5 (2): 22–33. DOI: 10.18413/2658–6533-2019-5-2-0–3.
23. Лузина Ф.А., Дорошилова А.В., Гуляева О.Н., Ядыкина Т.К., Казизья А.С., Панев Н.И. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 у коренного и пришлого населения Горной Шории // *Медицина в Кузбассе*. 2020; (1):46–51. DOI: 10.24411/2687–0053-2020-1008.
24. Спицын В.А., Макаров С.В., Пай Г.В., Бычковская Л.С. Полиморфизм в генах человека, ассоциирующихся с биотрансформацией ксенобиотиков // *Вестник ВОГиС*. 2006; 10 (1): 97–106.
25. Polimanti R., Piacentini S., Lazzarin N., Vaquero E., Antonietta M., Manfellotto D. et al. Glutathione S-transferase genes and the risk of recurrent miscarriage in Italian women // *Fertility and Sterility*. 2012; 98 (2):396–400.
26. Степанов В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонализированная медицина // *ACTA NATURAE*. 2010; 2 (4): 18–34.
27. Zejnullahu V.A., Zejnullahu V.A., Kosumi E. The role of oxidative stress in patients with recurrent pregnancy loss: a review // *Reprod Health*. 2021; 18 (207). DOI: 10.1186/s12978-021-01257-x.
28. Polimanti R., Piacentini S., Fuciarelli M. Map-based study of human soluble glutathione S-transferase enzymes: the role of natural selection in shaping the single nucleotide polymorphism diversity of xenobiotic-metabolizing genes // *Pharmacogenet Genomics*. 2011; (21): 665–672. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328349da4d.
29. Самигуллиной А.Э., Торегельдиева Ч.Б. Репродуктивное здоровье женщин: роль экологического неблагополучия (обзор литературы) // *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана*. 2019; (3): 151–157.
30. Стратегия социально-экономического развития Кемеровской области — Кузбасса на период до 2035 года. Кемерово, 2020. 114 с. Режим доступа: [https://www.economy.gov.ru/material/file/c461e87bcae53d7d6f06e406cf24063/kem\\_obl.pd](https://www.economy.gov.ru/material/file/c461e87bcae53d7d6f06e406cf24063/kem_obl.pd). (Дата доступа: 01.06.2024).
31. Хамидьянов У.Р., Викторова Т.В., Исхакова Г.М. Роль генов биотрансформации ксенобиотиков в патогенезе нарушений репродуктивной функции у женщин // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2006; 5 (4): 39–41.
32. Geva E., Jaffe Rb. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology // *Fertility and Sterility*. 2000; 74 (3): 429–438. DOI: 10.1016/S0015-0282(00)00670-1.
33. Квиткова Л.В., Барбараш О.Л., Ушакова Г.А. Здоровье женского населения йододефицитного региона Горная Шория. Кемерово: Кузбасский государственный технический университет им. Т.Ф. Горбачева; 2005. 231 с.
34. Mavlyanova N.N., Najmutdinova D.K., Boboev K.T. The Role of Xenobiotic Enzyme Genes of the First and Second Phases in the Pathogenesis of Fetal Growth Restriction Syndrome // *Toshkent Tibbiyot Akademiyasi Axborotnomasi*. 2020; (1): 121–127.
35. Котельникова Н.А., Ильченко О.А., Балтер Р.Б. Особенности гинекологического и соматического здоровья у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия // *Интеллектуальный потенциал общества как драйвер инновационного развития науки*. Уфа: АЭТЕРНА. 2024: 111–114. Режим доступа: <https://aeterna-ufa.ru/events/nk-607>

36. Котельникова Н.А., Целкович Л.С., Иванова Т.В. Влияние микробиоты полости матки у женщин с гиперплазией эндометрия на процесс малигнизации // Интеллектуальный потенциал общества как драйвер инновационного развития науки. Уфа: АЭТЕРНА. 2024: 114–118. Режим доступа: <https://aeterna-ufa.ru/events/nk-607>
37. Котельникова Н.А., Балтер Р.Б., Ларионова С.Н. Изменение гормонального профиля на фоне проводимой терапии у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия // Современные задачи и перспективные направления инновационного развития науки. Уфа: АЭТЕРНА. 2024: 89–92. Режим доступа: <https://aeterna-ufa.ru/events/nk-615>
38. Котельникова Н.А., Балтер Р.Б., Иванова Т.В. Состояние рецепторного аппарата эндометрия у женщин репродуктивного возраста, страдающих гиперплазией // Современные задачи и перспективные направления инновационного развития науки». Уфа: АЭТЕРНА. 2024: 86–89. Режим доступа: <https://aeterna-ufa.ru/events/nk-615>
39. Котельникова Н.А., Ильченко О.А., Тюмина О.В. Значение иммуногистохимического исследования (ИГХ) для прогноза малигнизации гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста // Современные задачи и перспективные направления инновационного развития науки». Уфа: АЭТЕРНА. 2024: 93–95. Режим доступа: <https://aeterna-ufa.ru/events/nk-615>.

---

© Лузина Фаина Анисимовна (luzina45@mail.ru); Дорошилова Анастасия Викторовна (doroshilova\_av@mail.ru);  
Палевская Светлана Александровна (s.a.palevskaya@samsmu.ru); Жукова Анна Геннадьевна (nyura\_g@mail.ru);  
Гуляева Ольга Николаевна (gulyaich1973@mail.ru); Казицкая Анастасия Сергеевна (anastasiya\_kazitskaya@mail.ru);  
Ядыкина Татьяна Константиновна (yadykina.tanya@yandex.ru); Иванова Татьяна Владимировна (t.v.ivanova@samsmu.ru);  
Ильченко Олеся Андреевна (olesay.ilchenko@gmail.com)  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»