

# ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ I И II ФАЗЫ ДЕТОКСИКАЦИИ У ЖЕНЩИН С ДИАГНОЗОМ «САМОПРОИЗВОЛЬНЫЙ АБОРТ», КОНТАМИНИРОВАННЫХ ФЕНОЛОМ

Казакова О.А., Долгих О.В.

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь, Россия

**Резюме.** Вопрос изучения роли полиморфности генов кандидатов в развитии репродуктивных нарушений становится особо актуальным в условиях современного мегаполиса. Фенолы экзогенного происхождения – контаминанты, негативно влияющие на репродуктивную систему женщин. Гены детоксикации семейств CYP450 и GSTs относятся к I и II фазам детоксикации ксенобиотиков, в том числе и фенола. Целью настоящего исследования является изучение особенностей полиморфизма генов I и II фазы детоксикации у женщин с диагнозом «самопроизвольный аборт», подверженных избыточной контаминации фенолом. Группу «Наблюдение» составили 37 женщин с самопроизвольным абортом, группа «Сравнение» сформирована 41 условно здоровой женщиной. Все женщины проживают в условиях аэрогенного загрязнения фенолом (более 1,0 ПДК с. с. и м. р.). Для групп исследованы: уровни фенола в крови, выявляемые методом капиллярной газовой хроматографии; полиморфизмы генов *CYP1A1* rs1048943 Ile462Val, *CYP1A1\_3* rs4646421 C6310T, *GSTA4* rs3756980 T/C, *GSTP1* rs1695 Ile105Val, *GSTP1* rs1138272 Ala114Val, определяемые методом полимеразной цепной реакции. Исследуемые группы значительно различались между собой по уровню фенола в крови, относительно верхней границы нормы ( $p < 0,05$ ). Исследуемый полиморфизм генов соответствовал закону равновесия Харди–Вайнберга. Анализ мультипликативной модели наследования позволил выявить А-аллель гена *CYP1A1* rs1048943 Ile462Val и А-аллель гена *GSTP1* rs1695 Ile105Val как фактор, ассоциированный с вероятностью развития самопроизвольного аборта в условиях избыточной контаминации биосред экзогенным эстрогеном – фенолом. Исследуемые генные полиморфизмы могут быть рекомендованы к использованию в качестве индикаторных генов ранней диагностики развития самопроизвольного аборта в условиях избыточного содержания в биосредах экзогенного имитатора эстрогенов фенола.

**Ключевые слова:** самопроизвольный аборт, фенол, гормоноподобный ксенобиотик, гены детоксикации, *CYP1A1*, *GSTP1*

## Адрес для переписки:

Казакова Ольга Алексеевна  
ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»  
614045, Россия, г. Пермь, ул. Монастырская, 82.  
Тел.: 8 (922) 646-56-87.  
E-mail: chakina2011@yandex.ru

## Address for correspondence:

Kazakova Olga A.  
Federal Research Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies  
614045, Russian Federation, Perm, Monastyrskaya str., 82.  
Phone: 7 (922) 646-56-87.  
E-mail: chakina2011@yandex.ru

## Образец цитирования:

О.А. Казакова, О.В. Долгих «Особенности полиморфизма генов I и II фазы детоксикации у женщин с диагнозом «самопроизвольный аборт», контаминированных фенолом» // Российский иммунологический журнал, 2021. Т. 24, № 1. С. 85-90.  
doi: 10.46235/1028-7221-243-PR1  
© Казакова О.А., Долгих О.В., 2021

## For citation:

O.A. Kazakova, O.V. Dolgikh "Polymorphism of genes controlling phase I and II detoxification in phenol-exposed women with spontaneous miscarriage diagnosis", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2021, Vol. 24, no. 1, pp. 85-90.  
doi: 10.46235/1028-7221-243-PR1  
DOI: 10.46235/1028-7221-243-PR1

# POLYMORPHISM OF GENES CONTROLLING PHASE I AND II DETOXIFICATION IN PHENOL-EXPOSED WOMEN WITH SPONTANEOUS MISCARRIAGE DIAGNOSIS

Kazakova O.A., Dolgikh O.V.

Federal Research Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russian Federation

**Abstract.** The environmental issues in contemporary megapolis require studying of multiple candidate genes that may contribute to occurrence of reproductive disorders. Exogenous phenol compounds are contaminants that produce negative effects upon female reproductive system. Detoxification genes from CYP450 and GSTs family belong to the I and II detoxification phases of xenobiotics including phenols. Our goal was to examine some features of polymorphism in I and II phase detoxification genes in women with diagnosed miscarriage who were subjected to excessive phenol exposure. The test group consisted of 37 women who had miscarriage; the reference group included 41 conditionally healthy women. All the examined women lived under airborne exposure to phenol (an average of > 1.0 daily minimal acceptable concentration). The following parameters were examined in both groups: phenol contents in blood were detected with capillary gas chromatography; polymorphisms of *CYP1A1* rs1048943 Ile462Val, *CYP1A1\_3* rs4646421 C6310T, *GSTA4* rs3756980 T/C, *GSTP1* rs1695 Ile105Val, *GSTP1* rs1138272, and Ala114Val genes were revealed with polymerase chain reaction. There were significant discrepancies between the examined groups, both for phenol contents in blood, compared to upper standardized limits ( $p < 0.05$ ). The examined gene polymorphisms fit the Hardy–Weinberg rule. Statistical analysis in multiplicative inheritance model allowed us to show that A allele in *CYP1A1* rs1048943 Ile462Val gene, and A allele in *GSTP1* rs1695 Ile105Val gene could be the factors associated with probable miscarriage risk in case of excessive contamination of biological media with exogenous estrogens (e.g., phenol). The examined gene polymorphisms may be suggested as marker genes for early prediction of miscarriage risk, when excessive contents of exogenous estrogen imitator (phenol) are present in biological media.

**Keywords:** spontaneous abortion, phenol, hormone-like xenobiotic, detoxification genes, *CYP1A1*, *GSTP1*

## Введение

Проблема невынашивания или потери беременности приобретает особую актуальность в современных условиях крупных мегаполисов, где отмечается рост числа патологии репродуктивной системы среди женского населения [2, 3].

Этиология невынашивания формируется множеством факторов как внутренней, так и внешней среды. К одним из основных предрасполагающих факторов можно отнести некачественное состояние атмосферного воздуха, питьевой воды населенных мест.

Такие гаптенные соединения, как фенолы, поступающие в организм женщин экзогенно, оказывают негативное влияние на возникновение и протекание беременности.

Ряд авторов изучали влияние фенола на репродуктивное здоровье женщин с установлением сопряжения воздействия данного ксенобиотика с ответом в виде самопроизвольных аборт, угроз прерывания беременности, а также осложнений течения беременности в анамнезе исследуемых пациенток [1].

В своих исследованиях Gear R.B и соавт. установили эстрогеноподобные свойства фенольно-

го соединения бисфенола А, которые проявляли свое действие участием в воспалительной патологии матки, изменении эндокринного потенциала [12].

Негативное влияние фенола на репродуктивную систему женщин можно объяснить его гормоноподобными свойствами — способностью замещать стероидные гормоны. Избыток фенола формирует гормональный дисбаланс, запускающий каскад реакций, вовлекающих в себя изменения гормональной, эндокринной и иммунной системы [7].

Для внутренней среды главным предрасполагающим фактором негативных сценариев является генетический полиморфизм, который, при наличии дефекта, создает условия для возникновения репродуктивных нарушений.

Большое количество современных исследований посвящено вопросу изучения полиморфности кандидатных генов в развитии репродуктивных нарушений, приводящих к невынашиванию и потере беременности.

В развитии невынашивания участвуют гены детоксикации, иммунорегуляции, соматических процессов и другие.

Основными генами детоксикации, способными оказать негативное влияние на процесс развития беременности, принято рассматривать гены I и II фазы детоксикации.

Полиморфизм гена *CYP1A1* из семейства цитохромов CYP450, принадлежащий к первой фазе детоксикации ксенобиотиков, а также стероидных гормонов, изучается многими авторами как предрасполагающий фактор в развитии невынашивания беременности [8, 9, 10, 11, 14, 17].

Гены семейства глутатиона s-трансферазы относятся ко второй фазе детоксикации ксенобиотиков, также рассматриваются как кандидаты в развитии репродуктивных нарушений, приводящих к потере беременности [4, 5, 12, 20].

Suryanarayana V. и соавт. исследовали взаимосвязь идиопатической рецидивирующей потери беременности (ИРПБ) с полиморфностью генов семейства CYP450 и GSTs (2004) в индийской популяции женщин. Авторы при помощи логистического регрессионного анализа выявили значимую ассоциацию ИРПБ с аллелем гена *CYP1A1\*2A*. Для генов семейства GSTs достоверных зависимостей не отмечено [18].

Li J. и соавт. проводили метаанализ исследований для поиска ассоциации полиморфизмов семейства CYP450 с невынашиванием беременности и сделали вывод, что полиморфизм rs4646903 достоверно связан с развитием данной патологии в азиатской популяции. Для полиморфизма rs1048943 очевидной связи получено не было, авторы ссылаются на недостаточный объем данных и необходимость дальнейшего анализа данного полиморфизма [15].

В исследовании Mortezaee F.T и соавт. в 2014 году не нашли никакой связи полиморфизма генов *CYP1A1* Ile462Val с развитием лейомиомы матки у иранских женщин [16].

Исследование Zong C. и соавт. в 2014 году не позволило установить достоверной зависимости развития рецидивирующего самопроизвольного аборта у женщин в китайской популяции для полиморфизма гена *GSTA* rs3957357 [19].

Метаанализ данных в исследовании Гордеевой Л.А. и соавт. сообщает о возможной связи полиморфизмов семейства GSTs с нарушениями во время беременности (невынашивание беременности, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития плода, врожденные пороки развития плода) [6].

Таким образом, вопрос вероятного участия экзогенных гаптенaв, в том числе фенола, в развитии репродуктивных нарушений и невынашивании беременности остается до конца не освещенным и требует дальнейшего изучения роли полиморфности кандидатных генов в аддитив-

ности сценариев формирования репродуктивных потерь.

**Цель настоящей работы** — исследование особенностей полиморфизма генов I и II фазы детоксикации у женщин с самопроизвольным абортom первого триместра, в условиях избыточной контаминации фенолом.

## Материалы и методы

В исследовании включено 78 женщин репродуктивного возраста, проживающих на территории с аэрогенным загрязнением воздуха гормоноподобными ксенобиотиками техногенного происхождения на уровнях более 1.0 ПДК с. с. и м. р. (фенолы).

Сформированы две группы исследования. В группу «Наблюдение» вошло 37 женщин в возрасте  $29,65 \pm 1,05$  лет, в анамнезе которых отмечается наличие самопроизвольного аборта первого триместра. Группа «Сравнение» — 41 условно здоровая женщина в возрасте  $31,42 \pm 0,91$  лет. Группы сопоставимы по возрасту, этнической принадлежности, материальному положению.

Для всех женщин оценивался уровень контаминации биосред фенолом при помощи метода капиллярной газовой хроматографии на приборе «Кристалл 5000».

Оценивались частоты генотипов полиморфных генов: ген *CYP1A1* rs1048943 Ile462Val (миссенс-вариант), *CYP1A1\_3* rs4646421 C6310T (интронный вариант), *GSTA4* rs3756980 T/C (интронный вариант), *GSTP1* rs1695 Ile105Val (миссенс-вариант), *GSTP1* rs1138272 Ala114Val (миссенс-вариант), методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на приборе BioRAD CFX96.

Статистическая обработка данных для количественных показателей осуществлялась в программе Statistica 10.0 (StatSoft), для номинальных переменных (генотипы) оценка производилась в программе SNPstats. Частоты исследуемых генотипов оценивались на соответствие закону равновесия Харди–Вайнберга. Использовались мультипликативная и аддитивная модели наследования, позволяющие определить аллель и/или генотип как факторы, вызывающие нежелательные эффекты. Значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

По результатам химического анализа крови в исследуемых группах было установлено, что уровень контаминации фенолом в группе «Наблюдение» превышает верхнюю границу нормы  $0,016 \text{ мг/см}^3$  в 3,6 раза,  $p < 0,05$  ( $0,058 \pm 0,009 \text{ мг/см}^3$ ), а в группе «Сравнение» уровень контаминации сопоставим с референ-

сом ( $0,020 \pm 0,003$  мг/см<sup>3</sup>). При сопоставлении уровней контаминации фенолом в группах установлено значимое различие в 2,3 раза ( $t = 3,72$ ;  $p < 0,05$ ; критерий Шапиро–Уилка для выборки свидетельствовал о нормальном распределении уровня фенола).

Результаты оценки частот полиморфизмов генов детоксикации для исследуемых выборок: I фазы *CYP1A1* rs1048943 Ile462Val и *CYP1A1\_3* rs4646421 C631T; II фазы *GSTA4* rs3756980 T/C, *GSTP1* rs1695 Ile105Val, *GSTP1* rs1138272 Ala114Val позволили определить их соответствие закону равновесия Харди–Вайнберга (табл. 1), что позволило провести дальнейшее исследование с использованием мультипликативной модели наследования.

Особенность сравнительного распределения частот по гену *CYP1A1* rs1048943 Ile462Val характеризовалась сниженной частотой гетерозиготного генотипа в группе «Наблюдение», что меньше группы «Сравнение» в 4,6 раза, при этом в обеих группах отсутствовал мутантный генотип ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Распределение частот по гену *CYP1A1\_3* rs4646421 C631T в группе «Наблюдение» характеризуется преобладанием гомозиготы CC (больше

в 1,3 раза чем в «Сравнение»), меньшей частотой гетерозиготы (меньше в 2,6 раза, чем в «Сравнение») и наличием мутантной гомозиготы (в «Сравнение» отсутствует) (различия не значимы) (табл. 1).

Распределение частот по гену *GSTP1* rs1695 Ile105Val в группе «Наблюдение» имеет более низкую частоту гетерозиготного генотипа в 2,1 раза и мутантного генотипа в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ) относительно группы «Сравнение» (табл. 1).

Для полиморфизма *GSTA4* rs3756980 T/C в группе «Наблюдение» отмечается снижение частоты гетерозиготного и мутантного гомозиготного генотипов в 2,0 и 2,6 раза соответственно (относительно группы «Сравнение» различия не значимы) (табл. 1).

Оценка частот генотипов гена *GSTP1* rs1138272 Ala114Val выявила различия между группами в гетерозиготном генотипе с его преобладанием в группе «Наблюдение» в 2,7 раза, а также отсутствием мутантного гомозиготного генотипа в исследуемых группах (различия между группами не значимы).

Мультипликативная модель наследования позволила выявить А-аллель гена *CYP1A1* rs1048943 Ile462Val и А-аллель гена *GSTP1* rs1695 Ile105Val

**ТАБЛИЦА 1. ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЧАСТОТ ПОЛИМОРФИЗМОВ ИССЛЕДУЕМЫХ ГЕНОВ И ИХ ГЕНОТИПОВ**

TABLE 1. FEATURES OF FREQUENCY DISTRIBUTION OF POLYMORPHISMS OF THE STUDIED GENES AND THEIR GENOTYPES

Ген Gene	Число Number %			Аллели Alleles %		HWE	
	Гомо 1 Homo 1	Гетеро Hetero	Гомо 2 Homo 2	Алл 1 Al 1	Алл 2 Al 2	$\chi^2$	p
<b>Наблюдение</b> Observation							
<i>CYP1A1</i> rs1048943 Ile462Val	0,92	0,08	0,00	0,96	0,04	0,07	0,7972
<i>CYP1A1_3</i> rs4646421 C631T	0,78	0,16	0,06	0,86	0,14	3,47	0,0625
<i>GSTA4</i> rs3756980 T/C	0,78	0,19	0,03	0,88	0,12	0,49	0,4860
<i>GSTP1</i> rs1695 Ile105Val	0,70	0,27	0,03	0,84	0,16	0,00	0,9739
<i>GSTP1</i> rs1138272 Ala114Val	0,78	0,22	0,00	0,89	0,11	0,54	0,4609
<b>Сравнение</b> Comparison							
<i>CYP1A1</i> rs1048943 Ile462Val	0,63	0,37	0,00	0,82	0,18	2,06	0,1517
<i>CYP1A1_3</i> rs4646421 C631T	0,58	0,42	0,00	0,79	0,21	0,83	0,3620
<i>GSTA4</i> rs3756980 T/C	0,54	0,38	0,08	0,73	0,27	0,01	0,9352
<i>GSTP1</i> rs1695 Ile105Val	0,34	0,58	0,08	0,63	0,38	0,72	0,3971
<i>GSTP1</i> rs1138272 Ala114Val	0,92	0,08	0,00	0,96	0,04	0,02	0,8853

Примечание. Гомо 1 – нормальная гомозигота, Гетеро – гетерозигота, Гомо 2 – мутантная гомозигота, Алл 1 – нормальная аллель, Алл 2 – мутантная аллель, HWE – равновесие Харди–Вайнберга. При  $p > 0,05$  равновесие не нарушено.

Note. Homo 1, normal homozygote; Hetero, heterozygote; Homo 2, mutant homozygote; Al 1, normal allele; Al 2, mutant allele; HWE, Hardy–Weinberg equilibrium. At  $p > 0,05$ , the equilibrium is not disturbed.

ТАБЛИЦА 2. МУЛЬТИПЛИКАТИВНАЯ МОДЕЛЬ НАСЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ИССЛЕДУЕМЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ДЕТОКСИКАЦИИ

TABLE 2. MULTIPLICATIVE INHERITANCE MODEL FOR THE STUDIED DETOXIFICATION GENE POLYMORPHISMS

Ген (нормальная аллель / мутантная аллель) Gene (normal allele / mutant allele)	$\chi^2$	p	Нормальная аллель Normal allele			Мутантная аллель Mutant allele		
			OR	CI -95	CI 95	OR	CI -95	CI 95
<b>CYP1A1 rs1048943 Ile462Val (A/G)</b>	7,73	0,0054	5,30	1,46	18,75	0,19	0,08	0,47
<b>CYP1A1_3 rs4646421 C631T (C/T)</b>	0,75	0,3868	1,68	0,51	5,47	0,59	0,19	1,90
<b>GSTA4 rs3756980 (T/C)</b>	3,12	0,0774	2,66	0,88	7,98	0,38	0,13	1,08
<b>GSTP1 rs1695 Ile105Val (A/G)</b>	4,88	0,0272	3,10	1,10	8,57	0,32	0,12	0,85
<b>GSTP1 rs1138272 Ala114Val (C/T)</b>	1,14	0,2858	0,33	0,04	2,76	3,03	0,35	25,54

Примечание.  $\chi^2$  – тест хи-квадрат, p – уровень значимости, OR – оценка шансов, CI – доверительный интервал.

Note.  $\chi^2$ , chi-square test; p, significance level; OR, chance score; CI, confidence interval.

как факторы, ассоциированные с формированием таких репродуктивных нарушений, как самопроизвольный аборт ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Для остальных полиморфизмов значимых зависимостей мультипликативная модель наследования не обнаружила. Аддитивная модель наследования не позволила выявить генотипы исследуемых полиморфизмов, связанные с развитием самопроизвольного аборта ( $p > 0,05$ ).

## Обсуждение

Актуальность изучения индивидуальных генетических особенностей (однонуклеотидных замен) женщин в реализации невынашивания беременности, в частности самопроизвольных абортов, не подвергается сомнению [4, 5, 8, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20]. Особый интерес представляет собой анализ генов детоксикации как кандидатов развития репродуктивных патологий в условиях присутствия в организме в ка-

честве контаминантов экзогенных имитаторов репродуктивных событий [2, 7, 13].

В данном исследовании проведена оценка значимости полиморфности генов детоксикации в условиях контаминации биосред фенолом у женщин, в анамнезе которых отмечено наличие самопроизвольного аборта первого триместра. Полиморфизмы генов *CYP1A1* rs1048943 Ile462Val и *GSTP1* rs1695 Ile105Val выступают в качестве генетических предикторов, а их доминантные аллели, отягощенные присутствием повышенной контаминации фенолом, формируют вероятность развития неблагоприятного исхода – самопроизвольного аборта. Таким образом, исследуемые генные полиморфизмы *CYP1A1* rs1048943 Ile462Val и *GSTP1* rs1695 Ile105Val могут быть рекомендованы к использованию в качестве индикаторных генов ранней диагностики развития самопроизвольного аборта в условиях избыточного содержания в биосредах экзогенного имитатора эстрогенов фенола.

## Список литературы / References

1. Бабанов С.А., Агаркова И.А., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Профессиональные поражения репродуктивной системы // Гинекология, 2013. № 17. С. 917-920. [Babanov S.A., Agarkova I.A., Lipatov I.S., Tezikov Yu.V. Occupational damage to reproductive system. *Ginekologiya = Gynecology*, 2013, no. 17, pp. 917-920. (In Russ.)]
2. Балабанова Л.А. Экологические и профессиональные факторы в генезе репродуктивных нарушений // Практическая медицина, 2008. № 30. С. 16. [Balabanova L.A. Environmental and professional factors in the genesis of reproductive disorders. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2008, no. 30, p. 16. (In Russ.)]
3. Беспалова О.Н., Иващенко Т.Э., Тарасенко О.А., Малышева О.В., Баранов В.С., Айламазьян Э.К. Плацентарная недостаточность и полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1, T1 и P1 // Журнал акушерства и женских болезней, 2006. Т. LV, № 2. С. 25-31. [Bespalova O.N., Ivashchenko T.E., Tarasenko O.A., Malysheva O.V., Baranov V.S., Aylamazyan E.K. Association of glutathione-S-transferase genes polymorphisms with placental insufficiency. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women Diseases*, 2006, Vol. LV, no. 2, pp. 25-31. (In Russ.)]
4. Борисов В.В. Причины растройств и перспективы улучшение репродуктивного здоровья населения России. Клиническая лекция // Consilium medicum, 2017. Т. 19, № 7. С. 70-75. [Borisov V.V. Causes of disorders and prospects for improving the reproductive health in Russian population. Clinical lecture. *Consilium Medicum*, 2017, Vol. 19, no. 7, pp. 70-75. (In Russ.)]
5. Викторова Т.В., Исхакова Г.М. Ассоциация полиморфных вариантов генов глутатион зависимых ферментов с репродуктивной патологией у женщин // Проблемы репродукции, 2010. № 4. С. 16-19.

[Viktorova T.V., Iskhakova G.M. Association of polymorphic variants of genes of glutathione dependent enzymes with reproductive pathology in women. *Problemy reproduktivnoy sfery = Problems of Reproduction*, 2010, no. 4, pp. 16-19. (In Russ.)]

6. Гордеева Л.А., Воронина Е.Н., Глушков А.Н. Генетические особенности метаболизма ксенобиотиков и предрасположенность к патологии беременности. Часть II // Медицина в Кузбассе, 2016. Т. 15, № 3. С. 3-10. [Gordeeva L.A., Voronina E.N., Glushkov A.N. Genetic features of xenobiotics metabolism and susceptibility to pathology of pregnancy. Part II. *Meditsina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass*, 2016, Vol. 15, no. 3, pp. 3-10. (In Russ.)]

7. Казакова О.А., Долгих О.В., Сеницина О.О. Иммунный и генетический статус женщин с нарушениями репродуктивной сферы при контаминации биосред фенолом // Гигиена и санитария, 2020. Т. 99, № 1. С. 90-96. [Kazakova O.A., Dolgikh O.V., Sinitina O.O. Immune and genetic status of women with reproductive disorders in the conditions of exposed contamination of biological media with phenols. *Gigiyena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*, 2020, Vol. 99, no. 1, pp. 90-96. (In Russ.)]

8. Кублинский К.С. Аллельный полиморфизм генов CYP1A1, CYP1A2, SULT1A1 и SULT1E1 при генитальном эндометриозе // В мире научных открытий, 2016. № 1 (173). С. 36-52. [Kublinsky K.S. CYP1A1, CYP1A2, SULT1A1 AND SULT1E1 allelic polymorphism in case of genital endometriosis. *V mire nauchnykh otkrytiy = In the World of Scientific Discoveries*, 2016, no. 1 (173), pp. 36-52. (In Russ.)]

9. Носкова И.Н., Артымук Н.В., Масенко Я.Л. Медицинские и социальные аспекты неблагоприятного исхода беременности у женщин сельской местности // Медицина в Кузбассе, 2008. № 1. С. 65-67. Noskova I.N., Artymuk N.V., Masenko Ya.L. Medical and social aspects of adverse pregnancy outcomes in rural women. *Meditsina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass*, 2008, no. 1, pp. 65-67. (In Russ.)]

10. Парагульгова Ф.М., Соснова Е.А. Генетические полиморфизмы факторов, влияющих на фертильность, их роль в привычной потере беременности // Проблемы женского здоровья, 2011. Т. 6, № 3. С. 60-64. [Paragulgov F.M., Sosnova E.A. Genetic polymorphisms of fertility factors and their role in regular pregnancy loss. *Problemy zhenskogo zdorovya = Women's Health Problems*, 2011, Vol. 6, no. 3, pp. 60-64. (In Russ.)]

11. Ehlting J., Hamberger B., Million-Rousseau R., Werck D. Cytochromes P450 in phenolic metabolism. *Phytochem.Rev.*, 2006, Vol. 5, no. 2, pp. 239-270.

12. Gear R.B., Belcher S.M. Impacts of bisphenol A and ethinyl estradiol on male and female CD 1 mouse spleen. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, no. 1, 856. doi: 10.1038/s41598-017-00961-8.

13. Guneidy R.A., Meguid N.A., Abdel Ghany S.S., Saleh N.S.M., Zaki E.R., Hamed R.R. Inter individual variation of normal and Down syndrome glutathione transferase in response to different phenolic compounds. *Res. J. Pharm., Biol. Chem. Sci.*, 2017, Vol. 8, no. 4, pp. 184-201.

14. Lee H.S., Yang M. Application of CYP 450 expression for biomonitoring in environmental health. *Environ Health Prev. Med.*, 2008, Vol. 13, pp. 84-93.

15. 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, Vol. 81, no. 4, pp.161-173.

16. Mortezaee F.T., Chaleshtori M.H., Tabatabaiefar M.A. Lack of association between ESRI and CYP1A1 gene polymorphisms and susceptibility to uterine leiomyoma in female patients of iranian descent. *Cell J.*, 2014, Vol. 16, no. 2, pp. 225-230.

17. Niwa T., Murayama N., Imagawa Y., Yamazaki H. Regioselective hydroxylation of steroid hormones by human cytochromes P450. *Drug Metab. Rev.*, 2015, Vol. 47, no. 2, pp. 89-110.

18. Suryanarayana V., Deenadayal M., Singh L. Association of CYP1A1 gene polymorphism with recurrent pregnancy loss in the South Indian population. *Hum. Reprod.*, 2004, Vol. 19, no. 11, pp. 2648-2652.

19. Zong C., Sha Y., Xiang H., Wang J., Chen D., Liu J., Wang B., Cao Y. Glutathione S transferase A1 polymorphism and the risk of recurrent spontaneous abortion in Chinese Han population. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2014, Vol. 31, pp. 379-382.

20. Zusterzeel P.L., Nelen W.L., H.M., Roelofs H.M., Peters W.H., Blom H.J., Steegers E.A. Polymorphisms in biotransformation enzymes and the risk for recurrent early pregnancy loss. *Mol. Hum. Reprod.*, 2000, Vol. 6, no. 5, pp. 474-478.

---

**Авторы:**

**Казакова О.А.** — младший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь, Россия

**Долгих О.В.** — д.м.н., профессор, заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь, Россия

---

**Authors:**

**Kazakova O.A.**, Junior Research Associate, Laboratory of Immunogenetics, Federal Research Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russian Federation

**Dolgikh O.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Immunological Methods of Diagnostics, Federal Research Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russian Federation

---

Поступила 25.05.2020  
Принята к печати 22.03.2021

---

Received 25.05.2020  
Accepted 22.03.2021