

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Читать
онлайн
Read
onlineГуляева О.Н.¹, Казизкая А.С.¹, Уланова Е.В.¹, Матошин С.В.², Чифранова М.В.³,
Ренге Л.В.², Шрамко С.В.²

Связь полиморфизма гена *CYP1A2* (rs762551) с риском развития рака молочной железы и невынашивания первой беременности

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;

³Новокузнецкий филиал ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер имени М.С. Раппопорта», 654041, Новокузнецк, Россия

Введение. Замершая беременность, как правило, вызвана влиянием комбинации нескольких факторов, среди которых экзогенные способны оказывать тератогенное воздействие, приводя к возникновению мутаций различной степени выраженности. Воздействие экзогенных факторов на ранних этапах эмбриогенеза может привести к серьёзным нарушениям, ведущим к остановке развития беременности. За выведение из организма ксенобиотиков отвечает система их биотрансформации, неадекватная работа которой увеличивает активность мутагенеза, что может повышать риск возникновения рака молочной железы.

Материалы и методы. Проведено обследование 134 женщин. В первую группу вошли 63 женщины, у 28 из них – первобеременных молодых женщин – диагностирована гибель плодного яйца, у 35 первая беременность закончилась физиологическими родами. Во вторую группу вошла 71 женщина, 33 из них имели диагноз злокачественное новообразование молочной железы, у 38 по результатам маммографии не было подозрения на рак молочной железы. Методом полимеразной цепной реакции определены полиморфизмы гена *CYP1A2*1F* системы биотрансформации ксенобиотиков в этих группах.

Результаты. В группе женщин с замершей первой беременностью выявлены статистически достоверная связь высокого риска гибели плодного яйца с генотипом *A/A CYP1A2*1F* и резистентность к данной патологии в случае полиморфизма *C/A CYP1A2*1F*. В группе женщин с раком молочной железы показана связь высокого риска развития злокачественного новообразования с генотипом *A/A CYP1A2*1F* и устойчивость к развитию заболевания при наличии полиморфизма *C/A CYP1A2*1F*.

Ограничения исследования. Ограничения связаны с объёмом выборки, отсутствием данных о полиморфизмах генов *BRCA-1*, *BRCA-2*.

Заключение. Полученные результаты позволят не только корректировать тактику ведения беременности у женщин с высоким риском гибели плодного яйца или подобрать фармакологические препараты при лечении рака молочной железы в условиях серьёзной экологической нагрузки, но и разработать профилактические мероприятия с целью снижения риска возникновения данных патологий.

Ключевые слова: биотрансформация ксенобиотиков; рак молочной железы; неразвивающаяся беременность; ген *CYP1A2*1F*

Соблюдение этических стандартов. Обследование пациентов соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными приказом Минздрава России № 200н от 1 апреля 2016 г.

Каждый участник исследования дал информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании и публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Гигиена и санитария».

Для цитирования: Гуляева О.Н., Казизкая А.С., Уланова Е.В., Матошин С.В., Чифранова М.В., Ренге Л.В., Шрамко С.В. Связь полиморфизма гена *CYP1A2*(rs762551) с риском развития рака молочной железы и невынашивания первой беременности. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(8): 848–852. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-8-848-852> <https://elibrary.ru/sfhipn>

Для корреспонденции: Гуляева Ольга Николаевна, ст. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк. E-mail: gulyaich1973@mail.ru

Участие авторов: Гуляева О.Н. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, редактирование; Казизкая А.С. – сбор и обработка материала; Уланова Е.В. – сбор и обработка материала, редактирование; Матошин С.В. – сбор и обработка материала; Чифранова М.В. – сбор и обработка материала; Ренге Л.В. – концепция и дизайн исследования; Шрамко С.В. – концепция и дизайн исследования. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 24.04.2023 / Принята к печати: 07.06.2023 / Опубликовано: 09.10.2023

Olga N. Gulyaeva¹, Anastasiya S. Kazitskaya¹, Evgeniya V. Ulanova¹, Sergey V. Matoshin², Mariya V. Chifranova³, Lyudmila V. Renge², Svetlana V. Shramko²

Association of CYP1A2 gene polymorphism (rs762551) with the risk of breast cancer and miscarriage of the first pregnancy

¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;

²Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation;

³Novokuznetsk Branch of the Kuzbass Clinical Oncological Dispensary named after M.S. Rappoport, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

Introduction. Missed pregnancy, as a rule, is caused by a combination of several factors. Exogenous factors can have a teratogenic effect, leading to the occurrence of mutations of varying severity. In such case at the early stages of embryogenesis, serious disturbances occur, leading to a halt in the pregnancy development. The system of their biotransformation is responsible for the elimination of xenobiotics from the body, the inadequate functioning of which increases the activity of mutagenesis, which may raise the risk of breast cancer.

Materials and methods. One hundred thirty four women were examined. The first group included 63 women, 28 of them were diagnosed with fetal egg death in primigravida young women, in 35 women the first pregnancy ended with physiological childbirth. The second group included 71 woman, 33 of them were diagnosed with a malignant breast neoplasm, 38 had no suspicion of breast cancer (BC) according to the results of mammography. Polymorphisms of the CYP1A2*1F gene of the xenobiotic biotransformation system in these groups were determined by polymerase chain reaction.

Results. In the group of women with a missed first pregnancy, a statistically reliable association of a high risk of the fetal egg death with the A/A CYP1A2*1F genotype and resistance to this pathology in the case of the C/A CYP1A2*1F polymorphism was revealed. In the group of BC women, the association of a high risk of developing a malignant neoplasm with the A/A CYP1A2*1F genotype and resistance to the development of the disease in the presence of C/A CYP1A2*1F polymorphism was shown.

Limitations. The study was limited by the number of samples, there is no data on polymorphisms of the BRCA-1, BRCA-2 genes.

Conclusion. The results obtained will allow not only adjusting the tactics of pregnancy management in women with a high risk of the fetal egg death or the selection of pharmacological drugs in the treatment of BC under the conditions of serious environmental stress, but also developing preventive measures to reduce the risk of these pathologies.

Keywords: biotransformation of xenobiotics; breast cancer; non-developing pregnancy; CYP1A2*1F gene

Compliance with ethical standards. The examination of patients corresponded to the ethical standards of the Bioethical Committee of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, elaborated in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association “Ethical Principles for Conducting Scientific Medical Research Involving Humans” as amended in 2013 and the “Rules of Clinical Practice in the Russian Federation”, approved by Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 266 dated 06/19/2003. Each participant of the study gave informed voluntary written consent to participate in the study and publish personal medical information in anonymized form in the Hygiene and Sanitation, Russian journal.

For citation: Gulyaeva O.N., Kazitskaya A.S., Ulanova E.V., Matoshin S.V., Chifranova M.V., Renge L.V., Shramko S.V. Association of CYP1A2 gene polymorphism (rs762551) with the risk of breast cancer and miscarriage of the first pregnancy. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(8): 848–852. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-8-848-852> <https://elibrary.ru/sfhipn> (In Russ.)

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, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation. E-mail: gulyaich1973@mail.ru

Information about the authors:

Gulyaeva O.N., <https://orcid.org/0000-0003-2225-6923>
 Ulanova E.V., <https://orcid.org/0000-0003-2657-3862>
 Chifranova M.V., <https://orcid.org/0000-0002-5356-5115>
 Shramko S.V., <https://orcid.org/0000-0003-1299-165X>

Kazitskaya A.S., <https://orcid.org/0000-0001-8292-4810>
 Matoshin S.V., <https://orcid.org/0000-0002-2805-6829>
 Renge L.V., <https://orcid.org/0000-0002-7237-9721>

Contribution: Gulyaeva O.N. – the concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, editing; Kazitskaya A.S. – collection and processing of material; Ulanova E.V. – collection and processing of material, editing; Matoshin S.V. – collection and processing of material; Chifranova M.V. – collection and processing of material; Renge L.V. – the concept and design of the study; Shramko S.V. – the concept and design of the study. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: April 24, 2023 / Accepted: June 7, 2023 / Published: October 9, 2023

Введение

Демографическая ситуация в Российской Федерации уже многие годы остаётся напряжённой. В концепциях демографического развития рассматриваются различные причины происходящих процессов, особого интереса заслуживают ухудшение репродуктивного здоровья населения и высокий уровень смертности людей трудоспособного возраста. Анализ демографической ситуации демонстрирует немаловажную роль экологических факторов: как правило, регионы со сложной экологической ситуацией отличаются худшими демографическими параметрами [1].

Примерно 50% всех клинически диагностируемых беременностей в популяции заканчиваются неудачами, в России это значение достигало в отдельные годы 23% [2]. При рас-

смотрении структуры репродуктивных потерь особое внимание уделяют неразвивающейся беременности (НБ), доля которой составляет около 20% [3]. Гибель плодного яйца обычно вызвана сочетанным влиянием нескольких факторов, выделить доминирующий бывает очень сложно, особенно если речь идёт об экзогенных факторах, способных оказывать тератогенное воздействие, приводя к возникновению генетических мутаций различной степени выраженности [4].

В статистической информации базы мировых данных по раку GLOBOCAN при поддержке Международного агентства онкологических исследований (IARC) ВОЗ содержится информация по 36 видам онкологических болезней в 185 странах мира. В 2018 г. в базе было зарегистрировано 18,1 млн новых случаев заболевания раком, а уровень смерт-

ности от рака в мире вырос до 9,5 млн случаев. Анализ доступной литературы показывает, что лидирующее место в мировой структуре онкопатологии занимает рак лёгких (18,4%) с одинаковым распределением по полу, на втором месте – рак женской молочной железы (РМЖ) – 11,6% [5].

В Российской Федерации наблюдается стабильный рост выявляемых онкозаболеваний. В 2021 г. выявлено 580 415 случаев злокачественных новообразований, рост по сравнению с 2020 г. составил 4,4%, смертность женщин по причине РМЖ стоит на третьем месте после болезней системы кровообращения, случаев травм и отравлений, при этом среди умерших от РМЖ около 30% женщин трудоспособного возраста [6, 7].

Онкологические заболевания, как и НБ, являются мультифакторными, и в последнее время всё большее внимание уделяется наследственным факторам. Большинство авторов отмечают, что до 10% всех случаев РМЖ имеют наследственную природу. Авторы показывают, что два основных гена (*BRCA-1*, *BRCA-2*) определяют наследственный синдром рака молочной железы. Оба эти гена относятся к классическим генам, функция которых заключается в поддержании стабильности генома за счёт репарации ДНК [8, 9]. Особое внимание уделяется генам системы биотрансформации ксенобиотиков, поскольку они не только могут увеличивать риски возникновения онкопатологий в случае низкой активности кодируемых ферментов, но и играют большую роль при выборе тактики лечения, так как контролируют синтез и работу ферментов биотрансформации лекарственных средств и, как следствие, адекватность фармакологического ответа [10].

Как правило, повышение концентрации химических веществ в окружающей среде прямо или косвенно связано с хозяйственной деятельностью человека. В России выделяется несколько регионов с очень высокой концентрацией промышленных предприятий, одним из них является Кузбасс – самый густонаселённый субъект Российской Федерации за Уралом, плотность населения в пределах Кузнецкого бассейна превышает 80 человек на км². Согласно комплексным оценкам экологической ёмкости и предельной нагрузки на природную среду, более 40% площади Кемеровской области отнесено к категории катастрофической и кризисной экологической ситуации [11]. В ряде работ показана связь между долей женщин с высоким риском возникновения врождённых пороков развития плода и неблагоприятным уровнем антропогенной нагрузки, особенно на фоне низкой активности работы системы биотрансформации ксенобиотиков [12].

Цель исследования – выявление связи между генами системы биотрансформации ксенобиотиков (изоферментами цитохрома P450) и невынашиванием беременности, а также между этими генами и раком молочной железы у женщин, проживающих в районах Кузбасса с наиболее высокими уровнями загрязнения окружающей среды.

Материалы и методы

Проведено обследование 134 женщин разного возраста, проживающих в разных районах Новокузнецка.

Сформированы две группы. В первую группу вошли 63 женщины, у 28 из них – первобеременных молодых женщин – диагностирована гибель плодного яйца, у 35 стандартно развивавшаяся первая беременность закончилась физиологическими родами. Во вторую группу вошла 71 женщина, 33 из них имели диагноз злокачественного новообразования молочной железы, у 38 по результатам маммографии нет подозрения на РМЖ.

Обследование пациентов соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клиниче-

Таблица 1 / Table 1

Полиморфизмы гена *CYP1A2* первой фазы системы биотрансформации ксенобиотиков, ассоциированные с высоким риском неразвивающейся беременности

Polymorphisms of the *CYP1A2* gene of the first phase of the xenobiotic biotransformation system associated with a high risk of non-developing pregnancy

Группа Group	Генотип <i>CYP1A2</i> <i>CYP1A2</i> genotype		
	AA	CA	CC
Женщины с неразвивающейся беременностью, $n = 28$ Women with non-developing pregnancy, $n = 28$	17	8	3
Контроль, $n = 35$ / Control, $n = 35$	10	23	2
χ^2	6.56	8.59	0.53
OR	3.86	0.21	1.98

Примечание. Здесь и в табл. 2: χ^2 и OR – критерии различий распределений генотипов в контроле и у женщин с патологией.

Note: Here and in Table 2: χ^2 and OR are criteria for the differences in genotype distributions in control and women with pathology.

Таблица 2 / Table 2

Полиморфизмы гена *CYP1A2* первой фазы системы биотрансформации ксенобиотиков, ассоциированные с высоким риском развития рака молочной железы

Polymorphisms of the *CYP1A2* gene of the first phase of the xenobiotic biotransformation system associated with a high risk of breast cancer

Группа Group	Генотип <i>CYP1A2</i> <i>CYP1A2</i> genotype		
	AA	CA	CC
Женщины с раком молочной железы, $n = 35$ Women with breast cancer, $n = 35$	20	9	4
Контроль, $n = 38$ / Control, $n = 38$	12	26	2
χ^2	6.01	9.14	1.07
OR	3.33	0.22	2.48

ской практики в Российской Федерации», утверждёнными приказом Минздрава РФ № 200н от 1 апреля 2016 г. Всеми участниками было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Геномную ДНК выделяли с помощью метода фенол-хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической крови [13]. Типирование генов проводили методом RealTime на приборе DTrime 4 ООО «НПО ДНК-Технология». Тест-системы для молекулярно-генетического анализа полиморфизма цитохрома 1A2 (*CYP1A2*) были разработаны ИХБФМ СО РАН и синтезированы ООО «СибДНК». Сравнение частот встречаемости генотипов с целью выявления ассоциации с риском НБ и РМЖ проводили с использованием критерия χ^2 [14], тест на соответствие распределения генотипов равновесию Харди – Вайнберга проводили с использованием точного критерия [15].

Результаты

При анализе частот встречаемости генотипов полиморфного 1A2 гена *CYP* (rs762551) в группе женщин с замершей первой беременностью статистически достоверную связь высокого риска гибели плодного яйца демонстрирует гомозиготный генотип *A/A CYP1A2*1F* ($\chi^2 = 6,56$; OR – 3,86), в то время как гетерозиготная форма полиморфного гена *C/A CYP1A2*1F* связана с резистентностью к данной патологии ($\chi^2 = 8,59$; OR – 0,21) (табл. 1).

В работе исследовалась частота встречаемости генотипов полиморфного *IA2* гена *CYP* (rs762551) в группе женщин с РМЖ. Показана статистически достоверная связь высокого риска развития злокачественного новообразования молочной железы с генотипом *A/A CYP1A2*1F* ($\chi^2 - 6,01$; $OR - 3,33$). Гетерозиготная форма полиморфного гена *C/A CYP1A2*1F* связана с резистентностью к данному заболению ($\chi^2 - 9,14$; $OR - 0,22$) (табл. 2).

Гомозиготный генотип полиморфного гена *C/C CYP1A2*1F* не показал достоверных связей по причине своей редкой встречаемости в популяции [16].

Обсуждение

При рассмотрении частот встречаемости генотипов полиморфного *IA2* гена *CYP* (rs762551) первой фазы системы биотрансформации ксенобиотиков показана статистически достоверная связь генотипа *A/A CYP1A2*1F* с высоким риском гибели плодного яйца, особенно на ранних этапах развития. В 40% случаев генез НБ остаётся неуточнённым, при этом, как правило, наблюдается суммарное воздействие сразу нескольких факторов. В том случае когда причины имеют экзогенное происхождение, оказывая тератогенное воздействие, возникают хромосомные нарушения и закладывается аномальный эмбрион, что лишь констатируется и слабо прогнозируется. Генотип *A/A CYP1A2*1F* связан с высокой индуцибельностью и активностью кодируемого фермента, которая приводит к увеличению скорости мутационного процесса за счёт повреждения молекул ДНК ПАУ ДНК-аддуктами. При этом необходимо отметить, что у женщин в течение всей беременности активность ферментов *CYP1A2* снижена на 30–65% [17]. Присутствие мРНК *CYP1A2* в плаценте наблюдается только в первом триместре беременности, что в значительной степени объясняет высокий риск гибели плодного яйца, так как повреждения ДНК возникают в момент закладки органов и систем. Ранее была показана связь быстрого варианта гена *CYP1A2*1F* (rs762551) с риском невынашивания беременности и врождённых дефектов развития нервной трубки плода у женщин, курящих табак и пьющих много кофе во время беременности [18]. Гетерозиготная форма полиморфизма гена *C/A CYP1A2*1F* статистически значимо связана с низким риском развития данной патологии, так как присутствие аллеля *C* (даже в гетерозиготном состоянии) значительно снижает активность кодируемого фермента, что приводит к снижению риска остановки развития беременности.

В группе женщин с РМЖ выявлена достоверная связь генотипа *A/A CYP1A2*1F* системы биотрансформации ксенобиотиков с данной патологией. В соответствии с признанной моделью канцерогенеза, состоящей из трёх стадий (инициация, промоция и прогрессия), на первом этапе образуются реактивные метаболиты канцерогенов, которые взаимодействуют с генами, контролирующими клеточный рост (онкогенами), что приводит к возникновению инициированных клеток [19]. Скорость образования таких реактивных метаболитов зависит от активности ферментов первой фазы системы биотрансформации ксенобиотиков, в частности от аллельной формы полиморфного *IA2* гена *CYP* (rs762551). Именно генотип *A/A* связан с высокой индуцибельностью и активностью кодируемого фермента, что и объясняет описываемую взаимосвязь.

Ранее неоднократно было показано, что полиморфные варианты ряда генов системы ферментативной биотрансформации ксенобиотиков, играющие ключевую роль в детоксикации ксенобиотиков, ассоциированы с риском развития злокачественных новообразований различной локализации, в том числе и с риском развития РМЖ [20–29].

Ограничения исследования. Исследование ограничено объёмом выборки и отсутствием данных о полиморфизмах генов *BRCA-1*, *BRCA-2*, определяющих наследственный синдром рака молочной железы.

Заключение

Выявлена зависимость риска развития РМЖ, а также гибели плодного яйца у первобеременных молодых женщин, проживающих в условиях экологического неблагополучия, от активности ферментов первой фазы системы биотрансформации ксенобиотиков. И в первой, и во второй группе показана статистически достоверная связь данных патологий с генотипом *A/A CYP1A2*1F*, определяющим высокую индуцибельность и активность кодируемого фермента. Рассматривая эти не связанные, на первый взгляд, патологические процессы как звенья одной цепи, а именно несостоятельность системы биотрансформации ксенобиотиков в условиях серьёзной экологической нагрузки, можно не только корректировать тактику ведения беременности у таких женщин или подбор фармакологических препаратов при лечении РМЖ, но и разработать профилактические мероприятия для снижения риска возникновения данных патологических состояний. Целесообразно также проводить данные исследования в комплексе с определением форм генов *BRCA-1*, *BRCA-2*, определяющих наследственный синдром РМЖ.

Литература

(п.п. 5, 8, 9, 13, 17, 18, 24–26 см. References)

1. Федеральная служба государственной статистики. Доступно: <https://rosstat.gov.ru/>
2. Шкурат Т.П., Машкина Е.В., Коваленко К.А., Волосовцова Г.И. Способ прогнозирования высокого риска репродуктивных потерь в первом триместре беременности. Патент РФ № 2611358; 2017.
3. Радзинский В.Е., ред. *Неразвивающаяся беременность*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
4. Доброхотова Ю.Э., Мандрыкина Ж.А., Нариманова М.Р. Несостоявшийся выкидыш. Причины и возможности реабилитации. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016; 16(4): 85–90. <https://doi.org/10.17116/rosakush201616485-90> <https://elibrary.ru/wjhftr>
5. Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы. *Практическая онкология*. 2010; 11(4): 203–16. <https://elibrary.ru/qikuap>
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. М.; 2022.
7. Рудых З.А., Слободенюк Е.В., Чертовских Я.В. Персонализированный подход в лечении рака молочной железы. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2018; (3): 99–106. <https://elibrary.ru/yfscyh>
8. Литвиненко В.С., Пашкевич Н.В., Шувалов Ю.В. Экологическая емкость природной среды Кемеровской области. Перспективы развития промышленности. *ЭКО-биоленеть ИнЭКА*. 2008; (3): 28–34.
9. Гуляева О.Н., Жукова А.Г., Казницкая А.С., Лузина Ф.А., Алексеева М.В., Ренге Л.В. и др. Степень антропогенной нагрузки, полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков и врождённые 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>
10. Спицын В.А. *Биохимический полиморфизм человека: антропологические аспекты*. М.; 1985.
11. Артамонова В.Г. Актуальные проблемы промышленной экологии и профилактики профессиональных заболеваний. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1998; (1): 38–42.
12. Лузина Ф.А., Дорошилова А.В., Казницкая А.С., Гуляева О.Н., Ядыкина Т.К., Жукова А.Г. Распределение полиморфных вариантов генов *CYP1A1* и *CYP1A2* у монголоидного и европеоидного населения юга Кузбасса. *Медицина в Кузбассе*. 2021; 20(3): 39–44. <https://doi.org/10.24412/2687-0053-2021-3-39-44> <https://elibrary.ru/fxovux>
13. Худoley В.В. Химический канцерогенез. В кн.: Курляндский Б.А., Филев В.А., ред. *Общая токсикология*. М.: Медицина; 2002: 407–44.
14. Русинова Г.Г., Азизова Т.В., Вязовская Н.С., Глазкова И.В., Гурьянов М.Ю., Осовец С.В. Роль полиморфизмов генов фазы II биотрансформации ксенобиотиков семейства глутатион-S-трансфераз и семейства N-ацетилтрансфераз в предрасположенности к раку лёгкого у работников ПО «Маяк». *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2014; 54(4): 350–9. <https://doi.org/10.7868/S0869803114040109> <https://elibrary.ru/sjdqdz>
15. Гуляева Л.Ф., Вавилин В.А., Ляхович В.В. *Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе: Аналитический обзор*. Новосибирск; 2000.
16. Баранов В.С., ред. *Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины*. СПб.; 2009.

23. Попова С.Н., Сломинский П.А., Галушкин С.Н., Спицын В.А., Гусева И.А., Бебякова Н.А. и др. Полиморфизм глутатион-S-трансферазы M1 и T1 в ряде популяций России. *Генетика*. 2002; 38(2): 281–4. <https://elibrary.ru/mpnhwf>
27. Сальникова Л.Е., Зелинская Н.И., Белопольская О.Б., Асланян М.М., Рубанович А.В. Ассоциативное исследование генов детоксикации ксенобиотиков и репарации у детей со злокачественными новообразованиями мозга. *Acta Naturae*. 2010; 2(4): 65–73. <https://elibrary.ru/nqzrps>
28. Ушакова Н.В., Маркова Е.В., Лапешин П.В., Московских М.В. Комбинированные полиморфизмы генов *GSTM1*, *GSTT1* и p53 в ассоциации с риском развития различных гистологических типов рака легкого. *Медицинская генетика*. 2006; 5(5): 43–6. <https://elibrary.ru/htgzjx>
29. Кипень В.Н., Мельнов С.Б., Смолякова Р.М., Антоненкова Н.Н. Вклад полиморфных вариантов генов II фазы биотрансформации ксенобиотиков (*GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, *NAT2*, *EPHX1*) в генез рака молочной железы. *Онкологический журнал*. 2015; 9(1): 49–55. <https://elibrary.ru/twernt>

References

1. Federal State Statistics Service; 2023. Available at: <https://rosstat.gov.ru/> (in Russian)
2. Shkurat T.P., Mashkina E.V., Kovalenko K.A., Volosovtsova G.I. Method of predicting high risk of reproductive loss in first trimester of pregnancy. Patent RF No. 2611358; 2017. (in Russian)
3. Radzinskiy V.E., ed. *Non-Developing Pregnancy [Nerazvivayushchayasya beremennost']*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (in Russian)
4. Dobrokhotova Yu.E., Mandrykina Zh.A., Narimanova M.R. Missed abortion: Reasons and possibilities for rehabilitation. *Rossiyskiy vestnik akusheraginekologa*. 2016; 16(4): 85–90. <https://doi.org/10.17116/rosakush201616485-90> <https://elibrary.ru/wjhfht> (in Russian)
5. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer*. 2010; 127(12): 2893–917. <https://doi.org/10.1002/ijc.25516>
6. Kuligina E.Sh. Epidemiological and molecular aspects of breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya*. 2010; 11(4): 203–16. <https://elibrary.ru/qikuap> (in Russian)
7. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. *Malignant Neoplasms Identified in Russia in 2021 (Morbidity and Mortality) [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost')]*. Moscow; 2022. (in Russian)
8. Godet I., Gilkes D.M. *BRCA1* and *BRCA2* mutations and treatment strategies for breast cancer. *Integr. Cancer Sci. Ther.* 2017; 4(1): 10.15761/ICST.1000228. <https://doi.org/10.15761/ICST.1000228>
9. Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R., Phillips K.A., Mooij T.M., Roos-Blom M.J., et al. Risk of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *JAMA*. 2017; 317(23): 2402–16. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>
10. Rudykh Z.A., Slobodenyuk E.V., Chertovskikh Ya.V. Personalized approach to the treatment of breast cancer. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2018; (3): 99–106. <https://elibrary.ru/ylycyh> (in Russian)
11. Litvinenko V.S., Pashkevich N.V., Shuvalov Yu.V. Ecological capacity of the natural environment of the Kemerovo region. Industrial development prospects. *EKO-byulleten' InEka*. 2008; (3): 28–34. (in Russian)
12. 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)
13. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual. In 3 Volumes*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.
14. Spitsyn V.A. *Human Biochemical Polymorphism: Anthropological Aspects [Biokhimicheskiy polimorfizm cheloveka: antropologicheskie aspekty]*. Moscow; 1985. (in Russian)
15. Artamonova V.G. Actual problems of industrial ecology and prevention of occupational diseases. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 1998; (1): 38–42. (in Russian)
16. Luzina F.A., Doroshilova A.V., Kazitskaya A.S., Gulyaeva O.N., Yadykina T.K., Zhukova A.G. Distribution of polymorphic variants of the *CYP1A1* and *CYP1A2* genes in the Mongoloid and Caucasoid population of the South of Kuzbass. *Meditsina v Kuzbasse*. 2021; 20(3): 39–44. <https://doi.org/10.24412/2687-0053-2021-3-39-44> <https://elibrary.ru/fxovux> (in Russian)
17. Tracy T.S., Venkataraman R., Glover D.D., Caritis S.N. Temporal changes in drug metabolism (*CYP1A2*, *CYP2D6* and *CYP3A* Activity) during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 192(2): 633–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.08.030>
18. 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>
19. Khudoley V.V. Chemical carcinogenesis. In: Kurlyandskiy B.A., Filov V.A., eds. *General Toxicology [Obshchaya toksikologiya]*. Moscow: Meditsina; 2002: 407–44. (in Russian)
20. Rusinova G.G., Azizova T.V., Vyazovskaya N.S., Glazkova I.V., Gur'yanov M.Yu., Osovets S.V. Role of Gene Polymorphisms of Phase II of Xenobiotic Biotransformation from Families of Glutathione-S-Transferase and N-Acetyltransferase in Susceptibility to Lung Cancer Among Mayak Workers. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*. 2014; 54(4): 350–9. <https://doi.org/10.7868/S0869803114040109> <https://elibrary.ru/sjdqdz> (in Russian)
21. Gulyaeva L.F., Vavilin V.A., Lyakhovich V.V. *Xenobiotic Biotransformation Enzymes in Chemical Carcinogenesis: An Analytical Review [Fermenty biotransformatsii ksenobiotikov v khimicheskom kantserogeneze: Analiticheskiy obzor]*. Novosibirsk; 2000. (in Russian)
22. Baranov V.S., ed. *Genetic Passport – the Basis of Individual and Predictive Medicine [Geneticheskiy pasport – osnova individual'noy i prediktivnoy meditsiny]*. St. Petersburg; 2009. (in Russian)
23. Popova S.N., Slominskiy P.A., Galushkin S.N., Spitsyn V.A., Guseva I.A., Bebyakova N.A., et al. Polymorphism of glutathione S-transferases M1 and T1 in several populations of Russia. *Genetika*. 2002; 38(2): 216–9. <https://doi.org/10.1023/A:1014350514776> <https://elibrary.ru/lhplpp>
24. Landi S. Mammalian class theta GST and differential susceptibility to carcinogens: a review. *Mutat. Res.* 2000; 463(3): 247–83. [https://doi.org/10.1016/s1383-5742\(00\)00050-8](https://doi.org/10.1016/s1383-5742(00)00050-8)
25. Boukouvala S., Fakis G. Arylamine N-acetyltransferases: what we learn from genes and genomes. *Drug Metab. Rev.* 2005; 37(3): 511–64. <https://doi.org/10.1080/03602530500251204>
26. Olshan A.F., Weissler M.C., Watson M.A., Bell D.A. *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *CYP1A1*, and *NAT1* polymorphisms, tobacco use, and the risk of head and neck cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2000; 9(2): 185–91.
27. Sal'nikova L.E., Zelinskaya N.I., Belopol'skaya O.B., Aslanyan M.M., Rubanovich A.V. Association study of xenobiotic detoxification and repair genes with malignant brain tumors in children. *Acta Naturae*. 2010; 2(4): 58–65. <https://elibrary.ru/paihmv>
28. Ushakova N.V., Markova E.V., Lapeshin P.V., Moskovskikh M.V. Combined *GSTM1*, *GSTT1* and p53 gene polymorphisms associated with the risk of different histologic types of lung cancer. *Meditsinskaya genetika*. 2006; 5(5): 43–6. <https://elibrary.ru/htgzjx> (in Russian)
29. Kipen' V.N., Mel'nov S.B., Smolyakova R.M., Antonenkov N.N. Genetic variation in genes for the xenobiotic-metabolizing enzymes, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *NAT2* and *EPHX1* and susceptibility to breast cancer. *Onkologicheskii zhurnal*. 2015; 9(1): 49–55. <https://elibrary.ru/twernt> (in Russian)