

УДК 618.3:575

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-134-141>

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И ИХ РОЛЬ ПРИ РАННЕЙ ПОТЕРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

МАТОШИН С. В.*, ШРАМКО С. В.

НГИУВ – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новокузнецк, Россия

Резюме

Учитывая прогрессивное снижение численности женщин фертильного возраста, а также детей и подростков, первоочередной медико-социальной задачей на современном этапе является сбережение репродуктивного здоровья и жизни женщины с сохранением каждой желанной беременности. В концепции демографической политики РФ на период до 2025 г. определены глобальные национальные цели, а именно: увеличение суммарного показателя рождаемости в 1,5 раза, снижение материнской и младенческой смертности не менее чем в 2 раза, а также укрепление репродуктивного здоровья женщин, детей и подростков. На сегодняшний день каждая пятая желанная беременность заканчивается ранними потерями, при этом частота невынашивания беременности не имеет тенденции к снижению и, более того, ежегодно возрастает. Носительство генов predispositionности или генов-кандидатов способно видоизменять течение биохимических процессов в организме женщин и стать причиной ранних потерь беременности. По данным литературы, генами-кандидатами (генетическими маркерами), ассоциированными с репродуктивными потерями, признаны: ген цитохрома P-450 (CYP1A1, CYP1B1), гены детоксикации ксенобиотиков (GSTT1, GSTM1, GSTP1) и

многие другие. Неблагоприятный исход беременности, как правило, многофакторен, в свою очередь, сочетание полиморфных вариантов разных генов-кандидатов способно увеличить риск ранних потерь. Детальное изучение роли генов-кандидатов и подтверждение их заинтересованности в развитии потери беременности не вызывает сомнений. В связи с этим понятен интерес многих исследователей к изучению полиморфизма генов ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков как одного из причинных факторов невынашивания беременности. Особую актуальность это приобретает в регионах с развитой промышленностью и высокой антропогенной нагрузкой. Статья посвящена анализу существующих данных зарубежных и отечественных литературных источников, касающихся связи полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков с репродуктивными потерями.

Ключевые слова: невынашивание беременности, репродуктивные потери, гибель плодного яйца, полиморфизм генов, система ферментов биотрансформации ксенобиотиков.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Собственные средства

Для цитирования:

Матошин С. В., Шрамко С. В. Полиморфизм генов ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков и их роль при ранней потере беременности. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(4): 134-141. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-134-141>

*Корреспонденцию адресовать:

Матошин Сергей Васильевич, 654005, Россия, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, E-mail: matoshin94@bk.ru

© Матошин С. В., Шрамко С. В.

REVIEW ARTICLE

POLYMORPHISM OF XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION ENZYME GENES AND THEIR ROLE IN EARLY PREGNANCY LOSS

SERGEY V. MATOSHIN *, SVETLANA V. SHRAMKO

Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Physicians - a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education", Novokuznetsk, Russian Federation

English ►

Abstract

Considering the progressive decrease in the number of women of fertile age, as well as children and adolescents, the primary medical and social task at the present stage is to preserve the reproductive health and life of women, preserving every desired pregnancy. The concept of demographic policy of the Russian Federation for the period until 2025 defines the global national goals, i.e. to increase the total fertility rate by 1.5 times, to reduce maternal and infant mortality by at least 2 times, and to improve the reproductive health of women, children and adolescents. Today every fifth desirable pregnancy ends in early loss, and the rate of miscarriage does not tend to decrease and, in fact, increases every year. Carriage of susceptibility or candidate genes can alter the course of biochemical processes in women and cause early pregnancy losses. According to the literature, the cytochrome P-450 gene (CYP1A1, CYP1B1), xenobiotic detoxification genes (GSTT1, GSTM1, GSTP1) and many others are recognized as candidate genes (genetic markers) associated with reproductive losses. Adverse pregnancy outcome is usually multifactorial;

in turn, the combination of polymorphic variants of different candidate genes can increase the risk of early losses. A detailed study of the role of candidate genes with clarity and confirmation of the interest of candidate genes in the development of pregnancy loss is undeniable. In this regard, the interest of many researchers in studying the polymorphism of genes of the xenobiotic biotransformation enzyme system as one of the causal factors of pregnancy failure is understandable. The study of this group of genes is of particular relevance in regions with developed industry and high anthropogenic load. The article is devoted to the analysis of the existing data of foreign and domestic literature sources concerning the relationship between polymorphism of xenobiotic biotransformation system genes and reproductive losses.

Keywords: Pregnancy failure, reproductive losses, fetal death, gene polymorphism, xenobiotic biotransformation system.

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Sergey V. Matoshin, Svetlana V. Shramko. Polymorphism of xenobiotic biotransformation enzyme genes and their role in early pregnancy loss. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.).2023;8(4): 134-141. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-134-141>

***Corresponding author:**

Dr. Sergey V. Matoshin, 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005, Russian Federation, E-mail: matoshin94@bk.ru
© Sergey V. Matoshin, Svetlana V. Shramko

Введение

В настоящее время в России проблема сохранения репродуктивного здоровья женщин приобрела особую остроту, что вызвано прогрессирующим снижением демографического резерва и ухудшением показателей здоровья населения страны [1]. Увеличение смертно-

сти населения (14,6/1000) наряду со снижением рождаемости (9,8/1000) в 2020 г. продолжает усугубляться. Так, в 2021 г. отмечается рост смертности (16,7/1000) наряду с уменьшением рождаемости (9,6/1000). Известно, что для простого воспроизводства населения суммарный коэффициент рождаемости должен со-

ставлять 2,1. В России данный показатель в 2021 г. составлял 1,6 рождений на одну женщину, что отодвинуло страну с 166-го места на 184-е из 195 стран мира. В результате показатель естественного прироста населения в России имеет отрицательную направленность и прогрессивно снижается: с (-4,8) в 2020 г. до (-7,1) в 2021 г. [2]. По данным Росстата, в Кемеровской области ситуация еще более серьезная, нежели по стране в целом: естественный прирост населения в 2020 г. (-7,7) снизился в 1,3 раза в сравнении с показателем 2021 г. (-10,0). При этом отмечается прогрессивное увеличение смертности населения Кузбасса: с 16,2/1000 в 2020 г. до 18,2/1000 в 2021 г. [2].

Кроме того, остро стоит проблема невынашивания беременности (НБ), несмотря на современные методы лечения и профилактики, она остается нерешенной [3,4]. В России частота НБ (5–27%) в два раза превышает таковую в популяции (10–15%), при этом распространенность НБ не имеет тенденции к снижению [5].

Патогенез НБ многофакторен, условно принято выделять эндогенные и экзогенные причины, при этом последние доминируют. К экзогенным причинам причисляют: воздействие опасных производственных факторов, влияние эмбриотоксических и тератогенных веществ, действие ионизирующего излучения, повреждающее действие инфекционных агентов и многие другие [6]. Неблагоприятный исход гестации может быть связан с воздействием низкомолекулярных органических соединений, обладающих тератогенными и мутагенными свойствами [7]. Представителями таких соединений являются: полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), гетероциклические амины, полихлорированные ароматические углеводороды (бифенилы и диоксины) – чрезвычайно устойчивые и широко распространенные вещества в регионах с угольной, углеперерабатывающей, металлургической и химической промышленностью, коим является Кузбасс. Содержание вредных соединений в почве и атмосферном воздухе превышает предельно допустимые концентрации, что делает регион экологически неблагоприятным, а антропогенную нагрузку чрезвычайно высокой [8]. Механизм нейтрализации токсичных соединений осуществляется с помощью ферментов системы детоксикации. Гены, кодирующие ферменты

системы детоксикации, представлены генами семейств: глутатион пероксидазы (GPX1), глутатион-S-трансферазы (GST: GSTT1, GSTM1, GSTP1), трансферазы (например, N-ацетилтрансфераза 2 – NAT2 и сульфотрансфераза 1A1 – SULT1A1), супероксид дисмутаза (SOD2, SOD3), гидролазы (эпоксид гидролаза1 – EPHX1), цитохромов (цитохром P450 – CYP1A1) и многих других [9].

Выяснение причин НБ является важным аспектом в разработке и определении лечебной тактики, а также подходов дальнейшего ведения супружеской пары, что призвано повысить возможности благоприятного исхода беременности в будущем [10].

Невынашивание беременности и роль системы ферментов биотрансформации ксенобиотиков

Ксенобиотики (КС) (греч. *xenos* – чужой, *chужеродный* и *bios* – жизнь) – чужеродные химические соединения, в том числе лекарственные средства, а также продукты хозяйственной деятельности человека, способные оказывать на организм отрицательное воздействие – снижение жизнеспособности, плодовитости и даже гибель. С каждым годом количество и разнообразие КС, оказывающих мутагенное или генотоксическое действие на организм, прогрессивно увеличивается, что способствует развитию наследственных и/или ненаследственных соматических заболеваний [11].

Согласно одной из гипотез, ранние потери беременности за счет поломок в гаметогенезе, оплодотворении, имплантации и плацентации могут быть опосредованы генетическими механизмами, являясь следствием нарушений в работе ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков (ФСБК). Известно, что ФСБК контролируются генами CYP1A1, CYP1A2, GSTT1, GSTM1 [8]. По мнению ряда авторов, полиморфизм этих генов лежит в основе механизмов патогенеза репродуктивных потерь и в настоящее время остается до конца не изученным [12,13].

Метаболизм ксенобиотиков

Детоксикация КС при попадании в организм в незначительных количествах происходит путем ферментативного и неферментативного превращения. Около $\frac{2}{3}$ КС метаболизируются

печенью, в результате жирорастворимые вещества превращаются в водорастворимые и затем выводятся из организма [13]. В ферментативной конверсии КС выделяют две фазы. В I фазу – фазу детоксикации – происходит окисление, реже восстановление или гидролиз молекул КС под воздействием ферментов семейства цитохрома P-450, локализованных в гладкой сети эндоплазматического ретикулума печени. Существует мнение, что у женщин активность ферментов семейства цитохрома P-450 в среднем на 40% выше, чем у мужчин, за счет способности эстрогенов и прогестерона экспрессировать гены этих ферментов [14]. В результате I фазы биотрансформации образуются как биологически инертные метаболиты, так и токсичные, канцерогенные, химически реактивные электрофильные соединения. Ковалентно связываясь с белками и нуклеиновыми кислотами, метаболиты способны оказывать цитотоксическое и мутагенное воздействие. Активация ферментов детоксикации I фазы не обязательно связана с уменьшением токсического воздействия на организм. Превращение молекул в I фазе биотрансформации увеличивает их полярность и снижает растворимость в липидах, что уже на этом этапе способствует выведению некоторых КС с мочой [15].

Второй фазой биотрансформации КС является конъюгация. Ферменты II фазы также локализованы в сети шероховатого эндоплазматического ретикулума и призваны увеличивать гидрофильность соединений. Наиболее важные ферменты причисляются к классу трансфераз (глутатионтрансферазы, УДФ-глюкуронилтрансферазы, ацетилтрансферазы). Повышение активности этих ферментов защищает организм от токсичности химических канцерогенов и электрофильных метаболитов [14]. Во II фазе метаболизма ксенобиотиков активируются антирадикальная и антиперекисная защитные системы, в результате образуются супероксид-анионы и перекись водорода, способные нарушать проницаемость мембран и вызывать гибель клеток. Устранение этих эффектов осуществляется системой антиоксидантов – соединений, препятствующих образованию свободных радикалов или обрывающих окислительную цепь свободных радикалов. Основная роль в системе антиоксидантов принадлежит супероксиддисмутазе и каталазе [16].

Активация системы детоксикации на клеточном и тканевом уровнях противодействует

токсическим воздействиям на организм. Однако активность ферментов в разные периоды онтогенеза неодинакова. Например, у эмбрионов и плодов практически отсутствует активность группы ферментов системы цитохрома P-450. Известно, что к моменту рождения ребенка активность ферментов достигает примерно половины показателей активности взрослых людей, но полностью активизируется система лишь через два месяца после рождения. В связи с этим КС, поступающие к плоду трансплацентарно, метаболизируются и выводятся только материнскими ферментами [13].

Процессы детоксикации становятся неадекватными, когда КС попадают в организм в больших количествах. В этом случае задействуются компенсаторные механизмы, активируется энергетическая система и экспрессируются гены селективного синтеза изоформ ферментов, соответствующих структуре гетерогенного вещества [17,18,19].

Известно, что повреждение мембранных рецепторов нейромедиаторов и гормонов, нарушение структуры плазматических мембран, митохондрий и лизосом, способствуют снижению синтеза белка и нарушению окислительно-восстановительных процессов, а также метаболизма жирных кислот и аминокислот [13]. В случае повреждения или неправильной работы ферментов тканевого дыхания, системы детоксикации и антиоксидантной защиты повреждающее действие КС может усиливаться. Кроме того, КС способны оказывать иммуносенсибилизирующее воздействие на организм, делая его более чувствительным к другим веществам [18].

Генетические аспекты в реализации невынашивания беременности

Этиология репродуктивных потерь остается неясной, однако может быть связана с генетической предрасположенностью при участии вредных факторов внешней среды. Множество современных исследований посвящено изучению полиморфности кандидатных генов, опосредовано участвующих в механизмах патогенеза заболеваний репродуктивной системы, в том числе привычной потери беременности [11,19,20]. Гены ферментов семейства цитохромов P450, глутатион-S-трансферазы и метаболизма стероидных гормонов считаются одними из них [21–28].

Ген CYP1A1 (хромосома 15q24.1) кодирует ферменты CYP1A1, участвующие в процессах гидроксирования полициклических ароматических углеводородов в эпоксида и фенольные продукты, а также стероидных гормонов в печени и внепеченочных органах [29]. Кроме того, известно, что ген CYP1A1 во время беременности активно экспрессируется в плаценте [30].

Ген CYP1A2 (хромосома 15q22) кодирует ферменты CYP1A2, которые участвуют в метаболизме стероидных гормонов в печени, проканцерогенных гетероциклических аминов, диоксинов, кофеина и табачного дыма [31]. Нужно подчеркнуть, что именно ферментами CYP1A2 во время беременности осуществляют основной метаболизм ксенобиотиков в печени, причем их активность определяется на 30–65% сниженной и наблюдается только в I триместре беременности [30,32].

К суперсемейству глутатион-S-трансфераз (GST) относятся ферменты II стадии детоксикации – полифункциональные антиоксидантные ферменты GSTM1, GSTT1 и GSTP1 [33].

Первые данные о наличии ассоциации функционально ослабленных аллелей генов GSTM1 и NAT1 с риском привычного невынашивания беременности (ПНБ) были опубликованы в 1996 году A. Hirvonen et al., а затем подтверждены результатами исследований других авторов [34,35]. Позже шведскими учёными изучена частота полиморфных вариантов ферментов биотрансформации у 187 женщин с ПНБ в ранних сроках и у 109 женщин с неосложненным акушерским анамнезом. Оказалось, что генотип глутатион-S-трансферазы P1b-1b значимо чаще выявлялся у женщин с ПНБ, чем в контроле (12% против 5%, $p = 0,03$), причем чаще у тех, кто употреблял кофе ($p = 0,02$) или курил сигареты ($p = 0,04$). Полиморфизмы в других генах глутатион-S-трансферазы и цитохрома P450 встречались с одинаковой частотой в группах сравнения. Таким образом, наличие у женщин генотипа глутатион-S-трансферазы P1b-1b, сопряженное со снижением активности фермента глутатион-S-трансферазы P1 и, как следствие, нарушение плацентарной детоксикации рассматривается как фактор риска невынашивания беременности на ранних сроках [22].

Sata F. с соавт. доказали наличие повышенного риска ПНБ у женщин с «нулевым» полиморфизмом GSTM1. Авторы исследовали на-

личие связи ПНБ с полиморфизмами в двух генах, контролирующих глутатион-S-трансферазу (GST) M1 и T1 у 275 женщин, из них 115 были с ПНБ. В результате «нулевой» генотип GSTM1 был обнаружен у 65,2% у пациенток с ПНБ и в 45,6% случаях – у женщин из группы контроля [отношение шансов (ОШ) = 2,23, 95% доверительный интервал (ДИ) = 1,36–3,66]. В то же время «нулевой» генотип GSTT1 установлен в 47,0% случаев при ПНБ и у 49,4% женщин контрольной группы (ОШ = 0,95; 95% ДИ = 0,58–1,55) [35].

Считается, что наличие «нулевых» аллелей генов GSTM1 и GSTT1 в гомозиготном состоянии, как результат обширной делеции, способен увеличить риск невынашивания беременности, хотя однозначного мнения причастности данных генов к потерям беременности пока не существует и требует уточнения [36].

Рядом авторов была показана ассоциация функционально ослабленных аллелей генов GSTM1, GSTT1 и NAT2 с привычной потерей беременности на ранних сроках, а также наличие полиморфных вариантов генов GSTP1 (313G) и Cyp1A1 (625C) [19,37]. Несколько позже была установлена достоверная ассоциация ПНБ с наличием функционально ослабленных аллелей всех трех генов II фазы детоксикации ксенобиотиков: GSTM1, GSTT1 и GSTP1 [19,20,37].

Suryanarayana V. и соавт. исследовали взаимосвязь между ПНБ и генетическими полиморфизмами генов детоксикации I фазы и II фазы (CYP1A1, CYP2D6, GSTM1, GSTP1 и GSTT1) в индийской популяции женщин. Исследование случай-контроль включало 160 женщин с ПНБ и 63 составили группу контроля – с благоприятным исходом беременности. Ген CYP2D6 присутствовал с частотой 0,17 у женщин с ПНБ, в то время как в контрольной группе частота составляла 0,16. В случаях ПНБ «нулевой» генотип GSTM1 присутствовал с частотой 0,39, в свою очередь в группе контроля – 0,37, а ген GSTT1 в группах ПНБ и контроля присутствовал с частотами 0,26 и 0,17 соответственно. Частота мутантного гена GSTP1 у пациенток с ПНБ и в контрольной группе составляла 0,38 и 0,40 соответственно. Таким образом, авторам удалось выявить ассоциацию ПНБ с аллелем гена CYP1A1*2A, однако для генов семейства GSTs такой связи не установлено [38].

Li J. с соавт. опубликовали результаты мета-анализа, посвященного установлению потенци-

альных генетических рисков ПНБ при наличии полиморфизма гена CYP1A1. Исследователями сделан вывод о наличии связи однонуклеотидного полиморфизма CYP1A1 (rs4646903) с развитием ПНБ в азиатской популяции. Для полиморфизма (rs1048943) очевидной связи не обнаружено, при этом авторы подчеркивали недостаточный объем данных и необходимость дальнейшего изучения данного полиморфизма с уточнением его связи с ПНБ [39].

Исхакова Г. М. с соавт. исследовали наличие полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков (CYP1A1, GSTM1, GSTT1 и GSTP1) у женщин с различными видами репродуктивных нарушений (первичное и вторичное бесплодие, ПНБ), группу контроля составили женщины с благоприятным репродуктивным сценарием. Авторами выявлено значимое увеличение частоты делеции гена GSTT1 (35,9%) у пациенток с нарушением репродуктивной функции, по сравнению с показателями контрольной группы (19,5 %), ($\chi^2 = 9,77$; $p < 0,003$; OR = 2,3). В группе больных со вторичным бесплодием частота делеции гена GSTT1 достигла 38,2 %, в свою очередь, у пациенток с бесплодием после медицинского аборта – 43,8 %, а у женщин с вторичным бесплодием частота мутантного аллеля гена GSTP1 составляла 11,8 %, что существенно выше значений в контрольной группе (3,4 %), ($\chi^2 = 4,36$; $p < 0,04$; OR = 3,92). Авторы пришли к выводу о влиянии полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков на исход беременности: увеличение частоты мутантных форм генов глутатион-S-трансфераз (CYP1A1, GSTM1, GSTT1, GSTP1) указывает на наличие риска нарушений репродуктивной функции у женщин [40].

В исследовании Носковой И. Н. и соавт. показано, что пациентки с репродуктивными потерями в I триместре беременности значимо чаще имеют мутантный аллель С и генотип С/Т, С/С гена CYP1A1, мутантный аллель Т и генотип С/Т гена CYP19. Для пациенток с благополучным исходом беременности характерен гетерозиготный генотип С/А гена CYP1A2. Полученные результаты расценены авторами как совокупность эстрогензависимого и химически индуцированного процесса, обусловленного биоактивацией экзогенных ксенобиотиков у пациенток с репродуктивными потерями [12].

Также описаны ксенобиотики с гормоноподобным действием – ксеноэстрогены, способные негативно влиять на репродуктивное здо-

ровье женщин, беременность и исходы родов. К наиболее распространенным веществам причисляются: фталаты, фенолы, различные пестициды, ПАУ, парабены и другие [41].

Данные мета-анализа, проведенного Гордеевой Л.А. и соавт., свидетельствуют о возможной связи полиморфизмов семейства GSTs с нарушениями репродуктивной функции: невынашивание беременности, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития плода, врожденные пороки развития плода [42].

Согласно исследованию Татарского П.Ф. и соавт., существует наследственная предрасположенность к потере беременности у женщин с полиморфным вариантом 313G гена GSTP1, что предложено отнести к факторам риска репродуктивных потерь [43]. Однако исследование Zong C. и соавт. не установило достоверной зависимости НБ у женщин в китайской популяции для полиморфизма гена GSTA rs3957357 [44].

Заключение

Данные литературы свидетельствуют о чрезвычайной важности корректного функционирования ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков в отношении противодействия повреждающим факторам внешней среды. При этом полиморфизмы генов, кодирующих ферменты данной системы, рассматриваются причинными факторами нарушений репродуктивной функции. Даже незначительное снижение активности ФСБК, связанное с изменчивостью генетической основы, может привести к серьезным нарушениям в развитии беременности. При этом полиморфизмы генов ФСБК лишь создают предпосылки для потери беременности, однако нельзя не учитывать компенсаторные возможности женского организма.

Выявление слабых звеньев, контролируемых генами-кандидатами с учетом провоцирующих факторов внешней среды, позволит решить сложную задачу по расшифровке генетического и эпигенетического компонентов репродуктивных потерь и приблизит нас к пониманию механизмов взаимодействия полигенных систем на уровне целого организма и их реакций на повреждающие или провоцирующие факторы внешней среды. В связи с этим очевидна необходимость дальнейшего изучения механизмов генетического контроля репродуктивных потерь, что поможет выявить группы риска НБ и сформировать алгоритм профилактических мероприятий на предгравидарном этапе.

Литература:

1. Архипова М.П., Хамошина М.Б., Чотчаева А.И., Пуршаева Э.Ш., Личак Н.В., Зулумян Т.Н. Репродуктивный потенциал России: статистика, проблемы, перспективы улучшения. *Доктор.Ру*. 2013;(1(79)):70-74.
2. Федеральная служба государственной статистики. *Естественное движение населения РФ за 2021 год*. Статистический бюллетень М., 2022. Ссылка активна на 17.07.2023. https://gks.ru/bgd/regl/b21_106/Main.htm
3. Coomarasamy A., Gallos I.D., Papadopoulou A., Dhillon-Smith R.K., Al-Memar M., Brewin J., Christiansen O.B., Stephenson M.D., Oladapo O.T., Wijayarathne C.N., Small R., Bennett P.R., Regan L., Goddijn M., Devall A.J., Bourne T., Brosens J.J., Quenby S. Sporadic miscarriage: evidence to provide effective care. *Lancet*. 2021;397(10285):1668-1674. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00683-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00683-8).
4. Quenby S., Gallos I.D., Dhillon-Smith R.K., Podsek M., Stephenson M.D., Fisher J., Brosens J.J., Brewin J., Ramhorst R., Lucas E.S., McCoy R.C., Anderson R., Daher S., Regan L., Al-Memar M., Bourne T., MacIntyre D.A., Rai R., Christiansen O.B., Sugiera-Ogasawara M., Odendaal J., Devall A.J., Bennett P.R., Petrou S., Coomarasamy A. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658-1667. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00682-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00682-6)
5. Евтушенко И.Д., Наследникова И.О., Новицкий В.В., Ильяди Е.Б., Ткачев В.Н., Уразова О.И., Кублинский К.С. Полиморфизм генов системы репарации ДНК при генитальном эндометриозе. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2013;(4):49-53.
6. Радзинский В.Е., Андреева М.Д., Артымук Н.В., Башмакова Н.В., Белокрыничкая Т.Е., Дьяконов С.А., Емельяненко Е.С., Илизарова Н.А., Климова О.И., Крутова В.А., Кузнецова И.В., Кулешов В.М., Маклецова С.А., Мальцева Л.И., Мелкозёрова О.А., Николаева М.Г., Олина А.А., Ордянц И.М., Раевская О.А., Соловьёва А.В., Тихомиров А.Л., Фаткуллин И.Ф., Шестакова И.Г. *Неразвивающаяся беременность в анамнезе: реабилитация и подготовка к следующей гестации*. Методические рекомендации Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2021. 68 с.
7. Zusterzeel P.L., Nelen W.L., 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;6(5):474-478. <https://doi.org/10.1093/molehr/6.5.474>
8. Гуляева Л.Ф., Вавилин В.А., Ляхович В.В. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе. *Экология. Серия аналитических обзоров мировой литературы*. 2000;(57):1-85.
9. Франкевич В.Е., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В. Влияние антропогенных химических веществ на эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2021;7:102-106. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.7.102-106>
10. Батрак Н.В., Малышкина А.И. Факторы риска привычного невынашивания беременности. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2016;21(4):37-41.
11. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Е., Асеев М.В. *Геном человека и гены предрасположенности. Введение в предиктивную медицину*. СПб.: Интермедика, 2000. 272 с.
12. Носкова И.Н., Артымук Н.В., Гуляева Л.Ф. Полиморфизм генов CYP1A1, CYP1A2, CYP19 и SULT1A1 у женщин с невынашиванием беременности в ранние сроки. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(4):47-57. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-47-57>
13. Казакова О.А., Долгих О.В. Особенности полиморфизма генов I и II фазы детоксикации у женщин с диагнозом "самопроизвольный аборт", контактированных фенолом. *Российский иммунологический журнал*. 2021;24(1):85-90. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-243-PRI>
14. Парк Д.В. *Биохимия чужеродных соединений*. М.: Медицина, 1973.
15. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Кукес В.Г. Половые различия в биотрансформации лекарственных средств: значение для проведения клинических исследований лекарственных средств. *Клиническая фармакокинетика*. 2005;1:15-17.
16. Чурносоев М.И., Полякова И.С., Пахомов С.П., Орлова В.С. Молекулярные и генетические механизмы биотрансформации ксенобиотиков. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2011;16(111):223-228.
17. Кукес В.Г. *Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты*. М.: Реафарм, 2004. 144 с.
18. Могилёнок Л.А., Рембовский В.Р. Роль генетического полиморфизма и различия в детоксикации химических веществ в организме человека. *Гигиена и санитария*. 2016;95(3):255-262. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-3-255-262>
19. Беспалова О.Н., Аржанова О.Н., Иващенко Т.Э., Асеев М.В., Айламазян Э.К., Баранов В.С. Генетические факторы предрасположенности к привычному невынашиванию беременности ранних сроков. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2001;50(2):8-13.
20. Беспалова О.Н., Иващенко Т.Э., Тарасенко О.А., Малышева О.В., Баранов В.С., Айламазян Э.К. Плацентарная недостаточность и полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1, T1 и P1. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2006;(2):25-31.
21. Zusterzeel P.L., Nelen W.L., 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;6(5):474-478. <https://doi.org/10.1093/molehr/6.5.474>
22. Кублинский К.С. Аллельный полиморфизм генов CYP1A1, CYP1A2, SULT1A1 и SULT1E1 при генитальном эндометриозе. *В Мире Научных Открытий*. 2016;1(73):36-52. <https://doi.org/10.12731/wsd-2016-1-36-52>
23. Парагульгова Ф.М., Соснова Е.А. Генетические полиморфизмы факторов, влияющих на фертильность, их роль в привычной потере беременности. *Проблемы женского здоровья*. 2011;6(3):60-64.
24. Ehlting J., Hamberger B., Million-Rousseau R., Werck-Reichhart D. Cytochromes P450 in phenolic metabolism. *Phytochemistry Reviews*. 2006;5(2-3):239-270. <https://doi.org/10.1007/s11101-006-9025-1>
25. Lee H.S., Yang M. Application of CYP 450 expression for biomonitoring in environmental health. *Environ. Health Prev. Med*. 2008;13(2):84-93. <https://doi.org/10.1007/s12199-007-0009-6>
26. Niwa T., Murayama N., Imagawa Y., Yamazaki H. Regioselective hydroxylation of steroid hormones by human cytochromes P450. *Drug Metab. Rev*. 2015;47(2):89-110. <https://doi.org/10.3109/03602532.2015.1011658>
27. Викторова Т.В., Исакова Г.М. Ассоциация полиморфных вариантов генов глутатион – зависимых ферментов с репродуктивной патологией у женщин. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(3):16-19.
28. Gear R.B., Belcher S.M. Impacts of bisphenol A and ethinyl estradiol on male and female CD 1 mouse spleen. *Sci. Rep*. 2017;7(1):856. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00961-8>
29. Гуляев Л.Ф., Вавилин В.А., Ляхович В.В. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе. *Экология. Серия аналитических обзоров мировой литературы*. 2000;(57):1-85.
30. Сокова Е.А. Особенности системы биотрансформации лекарственных средств в фетоплацентарном комплексе. *Биомедицина*. 2008;(1):14-25.
31. Sarkar M., Stabbert R., Kinser R.D., Oey J., Rustemeier K., von Holt K., Schepers G., Walk R.A., Roethig H.J. CYP1A2 and NAT2 phenotyping and 3-aminobiphenyl and 4-aminobiphenyl hemoglobin adduct levels in smokers and non-smokers. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2006;213(3):198-206. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.11.003>
32. Tracy T.S., Venkataramanan R., Glover D.D., Caritis S.N.; National Institute for Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal-Medicine Units. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2005;192(2):633-639. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.08.030>
33. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione transferases. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2005;45:51-88. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857>
34. Hirvonen A., Taylor J.A., Wilcox A., Berkowitz G., Schachter B., Chaparro C., Bell D.A. Xenobiotic metabolism genes and the risk of recurrent spontaneous abortion. *Epidemiology*. 1996;7(2):206-208. <https://doi.org/10.1097/00001648-199603000-00018>

35. Sata F., Yamada H., Kondo T., Gong Y., Tozaki S., Kobashi G., Kato E.H., Fujimoto S., Kishi R. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and the risk of recurrent pregnancy loss. *Mol. Hum. Reprod.* 2003;9(3):165-169. <https://doi.org/10.1093/molehr/gag021>
36. Ковалевская Т.С., Вассерман Н.Н., Тверская С.М., Поляков А.В. Генетические аспекты невынашивания беременности. *Медицинская генетика.* 2003;2(11):480-484.
37. Баранов В.С., Глотов А.С., Иващенко Т.Э., Глотов О.С., Келембет Н.А., Останкова Ю.В., Асеев М.В., Москаленко М.В., Швед Н.Ю., Ярмолинская М.И., Козловская М.А., Беспалова О.Н., Демин Г.С., Малышева О.В., Васькова Е.С., Баранова Е.В. *Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины.* СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2009. 528 с.
38. Suryanarayana V., Deenadayal M., Singh L. Association of CYP1A1 gene polymorphism with recurrent pregnancy loss in the South Indian population. *Hum. Reprod.* 2004;19(11):2648-2652. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh463>
39. Li J., Chen Y., Mo S., Nai D. Potential Positive Association between Cytochrome P450 1A1 Gene Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss: a Meta-Analysis. *Ann. Hum. Genet.* 2017;81(4):161-173. <https://doi.org/10.1111/ahg.12196>
40. Хамадянов У.Р., Викторова Т.В., Исакова Г.М. Роль генов биотрансформации ксенобиотиков в патогенезе нарушений репродуктивной функции у женщин. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2006;5(4):39-41.
41. Червов В.О., Артымук Н.В., Данилова Л.Н. Гормоноподобные ксенобиотики и гинекологические проблемы. Обзор литературы. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2018;(2(73)):20-26.
42. Гордеева Л.А., Воронина Е.Н., Глушков А.Н. Генетические особенности метаболизма ксенобиотиков и предрасположенность к патологии беременности. Часть II. *Медицина в Кузбассе.* 2016;15(3):3-11.
43. Татарский П.Ф., Кучеренко А.М., Хажиленко К.Г. Зинченко В.М., Ильин И.Е., Лившиц Л.А. Исследования возможной роли полиморфизма генов системы детоксикации и коагуляции крови в патогенезе потери беременности. *Biopolymers and cell.* 2011;27(3):214-220. <https://doi.org/10.7124/bc.0000BC>
44. 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;31(3):379-382. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0163-2>

References:

1. Arkhipova MP, Khamoshina MB, Chotchaeva AI, Purshaeva ES, Lichak NV, Zulumyan TN. Reproductive potential of Russia: statistics, problems, prospects of improvement. *Doktor.Ru.* 2013;(1 (79)):70-74. (In Russ).
2. Federal'naya sluzhbagosudarstvennoy statistiki. *Estestvennoe dvizhenie naseleniya RF za 2021god.* Statisticheskiy byulleten'. Moscow; 2022. (In Russ). Available at: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/year18.pdf>. Accessed: July 13, 2023.
3. Coomarasamy A, Gallos ID, Papadopoulou A, Dhillon-Smith RK, Al-Memar M, Brewin J, Christiansen OB, Stephenson MD, Oladapo OT, Wijayarathne CN, Small R, Bennett PR, Regan L, Goddijn M, Devall AJ, Bourne T, Brosens JJ, Quenby S. Sporadic miscarriage: evidence to provide effective care. *Lancet.* 2021;397(10285):1668-1674. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00683-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00683-8)
4. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podeseck M, Stephenson MD, Fisher J, Brosens JJ, Brewin J, Ramhorst R, Lucas ES, McCoy RC, Anderson R, Daher S, Regan L, Al-Memar M, Bourne T, MacIntyre DA, Rai R, Christiansen OB, Sugiura-Ogasawara M, Odendaal J, Devall AJ, Bennett PR, Petrou S, Coomarasamy A. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet.* 2021;397(10285):1658-1667. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00682-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00682-6)
5. Evtushenko ID, Naslednikova IO, Novickij VV, Ilyadi EB, Tkachev VN, Urazova OI, Kublinsky KS. Polymorphism of DNA repair system genes in genital endometriosis. *Mother and baby in Kuzbass.* 2013;(4):49-53. (In Russ).
6. Radzinskiy VE, Andreeva MD, Artymuk NV, Bashmakova NV, Belokrinitskaya TE, D'yakonov SA, Emel'yanenko ES, Ilizarova NA, Klimova OI, Krutova VA, Kuznetsova IV, Kuleshov VM, Makletsova SA, Mal'tseva LI, Melkozerova OA, Nikolaeva MG, Olina AA, Ordiansky IM, Raevskaya OA, Solov'eva AV, Tikhomirov AL, Fatkullin IF, Shestakova IG. *Nerazvivayushchaya beremennost' v anamneze: reabilitatsiya i podgotovka k sleduyushchey gestatsii.* Metodicheskie rekomendatsii Mezhdistsiplinarnoy assotsiatsii spetsialistov reproduktivnoy. Moscow: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens, 2021. 68 s. (In Russ).
7. Zusterzeel PL, Nelen WL, Roelofs HM, Peters WH, Blom HJ, Steegers EA. Polymorphisms in biotransformation enzymes and the risk for recurrent early pregnancy loss. *Mol. Hum. Reprod.* 2000;6(5):474-478. <https://doi.org/10.1093/molehr/6.5.474>
8. Gulyaeva L.F., Vavilin V.A., Ljahovich V.V. Xenobiotic biotransformation enzymes in chemical carcinogenesis. *Seriya analiticheskikh obzorov mirovoj literatury.* 2000;(57):1-85. (In Russ).
9. Frankevich VE, Syrkasheva AG, Dolgushina NV. The influence of anthropogenic chemicals on the effectiveness of assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2021;7(7):102-106. (In Russ). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.7.102-106>
10. Batrak NV, Malyshkina AI. Risk factors for habitual miscarriage of pregnancy. *Bulletin of the ivanovo state medical academy.* 2016;21(4):37-41. (In Russ).
11. Baranov VS, Baranova EV, Ivashchenko TE, Aseev MV. *The human genome and predisposition genes. Introduction to predictive Medicine.* Saint Petersburg: Intermedika; 2000. 272 p. (In Russ).
12. Noskova IN, Artymuk NV, Guljaeva LF. Polymorphism of the CYP1A1, CYP1A2, CYP19 and SULT1A1 genes in women with early miscarriage. *Fundamental and clinical medicine.* 2019;4(4):47-57. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-47-57>
13. Kazakova OA, Dolgih OV. Polymorphism of genes controlling phase I and II detoxification in phenol-exposed women with spontaneous miscarriage diagnosis. *Russian society of immunology.* 2021;24(1):85-90. (In Russ). <https://doi.org/10.46235/1028-7221-243-PRI>
14. Park DV. *Biochemistry of foreign compounds.* Moscow : Medicine, 1973. (In Russ).
15. Sychev DA, Ramenskaya GV, Kukes VG. Polovye razlichiya v biotransformatsii lekarstvennykh sredstv: znachenie dlya provedeniya klinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. *Klinicheskaya farmakokinetika.* 2005;1:15-17. (In Russ).
16. Churnosov MI, Poljakova IS, Ponomov SP, Orlova VS. Molecular and genetic mechanisms of xenobiotic biotransformation. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmacija.* 2011;16(111):223-228. (In Russ).
17. Kukes VG. *Metabolizm lekarstvennykh sredstv: kliniko-farmakologicheskie aspekty.* Moscow: Reafarm, 2004. 144 p. (In Russ).
18. Mogilenkova LA, Rembovskij VR. The role of genetic polymorphism and differences in detoxification of chemicals in the human body. *Gigiena i sanitariya.* 2016;95(3):255-262. (In Russ). <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-3-255-262>
19. Bespalova ON, Arzhanova ON, Ivashchenko TE, Aseev MV, Ailamazyan EK, Baranov VS. Genetic factors of predisposition to habitual miscarriage of early pregnancy. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2001;50(2):8-13. (In Russ).
20. Bespalova ON, Ivashchenko TE, Tarasenko OA, Malisheva OV, Baranov VS, Ailamazyan EK. Association of Glutathione-S-transferase genes polymorphisms with placental insufficiency. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2006;(2):25-31. (In Russ).
21. Zusterzeel PL, Nelen WL, Roelofs HM, Peters WH, Blom HJ, Steegers EA. Polymorphisms in biotransformation enzymes and the risk for recurrent early pregnancy loss. *Mol Hum Reprod.* 2000;6(5):474-478. <https://doi.org/10.1093/molehr/6.5.474>
22. Kublinsky KS. Allelic polymorphism of the CYP1A1, CYP1A2, SULT1A1 and SULT1E1 genes in genital endometriosis. *V Mire Nauchnykh Otkrytij.* 2016;1(73):36-52. (In Russ). <https://doi.org/10.12731/wsd-2016-1-36-52>
23. Paragul'gova FM, Sosnova YeA. Paragul'gova F.M., Sosnova E.A. Ge-

- netic polymorphism of fertility factors and their role in regular pregnancy loss. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2011;6(3):60-64. (In Russ).
24. Ehling J, Hamberger B, Million-Rousseau R, Werck-Reichhart D. Cytochromes P450 in phenolic metabolism. *Phytochemistry Reviews*. 2006;5(2-3):239-270. <https://doi.org/10.1007/s11101-006-9025-1>
25. Lee HS, Yang M. Application of CYP 450 expression for biomonitoring in environmental health. *Environ Health Prev Med*. 2008; 13(2): 84-93. <https://doi.org/10.1007/s12199-007-0009-6>
26. Niwa T, Murayama N, Imagawa Y, Yamazaki H. Regioselective hydroxylation of steroid hormones by human cytochromes P450. *Drug Metab Rev*. 2015;47(2):89-110. <https://doi.org/10.3109/03602532.2015.1011658>
27. Viktorova TV, Iskhakova GM. Association polymorphism of genes of glutathione-dependent enzymes with reproductive pathology in women. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;(3):16-19. (In Russ).
28. Gear RB, Belcher SM. Impacts of bisphenol A and ethinyl estradiol on male and female CD 1 mouse spleen. *Sci Rep*. 2017;7(1):856. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00961-8>
29. Guljaev LF, Vavilin VA, Ljahovich VV. Biotransformation enzymes of xenobiotics in chemical carcinogenesis. *Ekologiya. Seriya analiticheskikh obzorov mirovoy literatury*. 2000;(57):1-85. (In Russ).
30. Sokova EA. Peculiarities of the system of biotransformation of drugs in the fetoplacental complex. *Journal biomed*. 2008;(1):14-25. (In Russ).
31. Sarkar M, Stabbert R, Kinser RD, Oey J, Rustemeier K, von Holt K, Schepers G, Walk RA, Roethig HJ. CYP1A2 and NAT2 phenotyping and 3-aminobiphenyl and 4-aminobiphenyl hemoglobin adduct levels in smokers and non-smokers. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006;213(3):198-206. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.11.003>
32. Tracy TS, Venkataramanan R, Glover DD, Caritis SN; National Institute for Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal-Medicine Units. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(2):633-639. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.08.030>
33. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:51-88. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857>
34. Hirvonen A, Taylor JA, Wilcox A, Berkowitz G, Schachter B, Chaparro C, Bell DA. Xenobiotic metabolism genes and the risk of recurrent spontaneous abortion. *Epidemiology*. 1996;7(2):206-8. <https://doi.org/10.1097/00001648-199603000-00018>
35. Sata F, Yamada H, Kondo T, Gong Y, Tozaki S, Kobashi G, Kato EH, Fujimoto S, Kishi R. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and the risk of recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod*. 2003;9(3):165-169. <https://doi.org/10.1093/molehr/gag021>
36. Kovalevskaya TS, Vasserman HH, Tverskaya SM, Polyakov AB. Geneticheskie aspekty nevyznashivaniya beremennosti. *Medical Genetics*. 2003;2(11):480-484. (In Russ).
37. Baranov VS, Glotov AS, Ivashchenko TE, Glotov OS, Kelembet NA, Ostankova YuV, Aseev MV, Moskalenko MV, Shved NYu, Yarmolinskaya MI, Kozlovskaya MA, Bessalova ON, Demin GS, Malysheva OV, Vashukova ES, Baranova EV. *Geneticheskiy pasport – osnova individual'noy i prediktivnoy meditsiny*. Saint Petersburg : OOO Izdatel'stvo N-L;2009. (In Russ).
38. Suryanarayana V, Deenadayal M, Singh L. Association of CYP1A1 gene polymorphism with recurrent pregnancy loss in the South Indian population. *Hum Reprod*. 2004;19(11):2648-2652. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh463>
39. Li J, Chen Y, Mo S, Nai D. Potential Positive Association between Cytochrome P450 1A1 Gene Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss: a Meta-Analysis. *Ann Hum Genet*. 2017;81(4):161-173. <https://doi.org/10.1111/ahg.12196>
40. Khamadyanov UR, Viktorova TV, Iskhakova GM. The role of xenobiotic biotransformation genes in the pathogenesis of the impaired reproductive function in women. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2006;5(4):39-41. (In Russ).
41. Chervov VO, Artyukov NV, Danilova LN. Hormone-like xenobiotics and gynecological problems. Literature review. *Mother and baby in Kuzbass*. 2018; (2(73)):20-26. (In Russ).
42. Gordeeva LA, Voronina EN, Glushkov AN. Genetic features of xenobiotic metabolism and predisposition to pregnancy pathology. Part II. *Medicine in Kuzbass*. 2016;15(3):3-11. (In Russ).
43. Tatarskiy PF, Kucherenko AM, Khazhilenko KG, Zinchenko VM, Ilyin IE, Livshits L.A. Study of the possible role of polymorphisms of the detoxication and coagulation system genes in pathogenesis of pregnancy loss. *Biopolymers and cell*. 2011;27(3):214-220. (In Russ). <https://doi.org/10.7124/bc.0000BC>
44. 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;31(3):379-382. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0163-2>

Сведения об авторах

Матюшин Сергей Васильевич, врач акушер-гинеколог, заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации (654005, Россия, Кемеровская область, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5).

Вклад в статью: концепция статьи, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-2805-6829

Шрамко Светлана Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации (654005, Россия, Кемеровская область, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5).

Вклад в статью: концепция статьи, написание статьи, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации.
ORCID: 0000-0003-1299-165X.

Статья поступила: 06.04.2023 г.
Принята в печать: 30.11.2023 г.
Контент доступен под лицензией
CC BY 4.0.

Authors

Dr. Sergey V. Matoshin, MD, obstetrician-gynecologist, postgraduate student of the department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (5, Stroiteley Ave., Kemerovo region, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation).

Contribution: conception of article, writing of the article.
ORCID: 0000-0002-2805-6829

Prof. Svetlana V. Shramko, MD, DSc, associate professor, professor of the department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (5, Stroiteley Ave; Kemerovo region, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation).

Contribution to the article: conception of the article, writing of the article, correction of the article, approval of the final version for publication.
ORCID: 0000-0003-1299-165X

Received: 06.04.2023
Accepted: 30.11.2023
Creative Commons Attribution
CC BY 4.0.