



Гуляева О.Н.¹, Жукова А.Г.^{1,2}, Казизская А.С.¹, Лузина Ф.А.¹, Алексеева М.В.³,
Ренге Л.В.³, Рябов В.А.²

Степень антропогенной нагрузки, полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков и врождённые пороки развития плода как звенья одной цепи

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк, Россия;

²Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк, Россия;

³ГАУЗ КО «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1», 654057, Новокузнецк, Россия

Введение. Уровень врождённых пороков развития у детей, согласно эпидемиологическим наблюдениям, связан со степенью химического загрязнения окружающей среды, а также с определёнными формами генов I и II фаз системы биотрансформации ксенобиотиков.

Цель исследования — определение и сопоставление индекса антропогенной нагрузки с вероятностью возникновения врождённых пороков развития плода в сочетании с полиморфизмами генов I и II фаз системы биотрансформации ксенобиотиков у женщин, проживающих на разных административных территориях юга Кузбасса.

Материалы и методы. Установлен уровень загрязнения атмосферного воздуха в городах юга Кемеровской области — Кузбасса. Проведён пренатальный скрининг 1426 беременных женщин на сроке 15–18 нед по городам юга Кузбасса. Методом Real Time-PCR (ПЦР в реальном времени) определён полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков (CYP1A2, GSTM1) у 53 женщин г. Новокузнецка, родивших детей с врождёнными пороками развития.

Результаты. В городах юга Кузбасса с критической и высокой степенью загрязнения атмосферного воздуха и водных артерий отмечается высокая численность женщин в группе риска возникновения врождённых пороков развития плода. Генотип A/A CYP1A2*1F в сочетании с делеционным полиморфизмом гена GSTM1 у матери достоверно связан с возникновением врождённых пороков развития плода ($\chi^2 = 4,72$; $p = 0,030$; OR = 5,56; CI = 1,05–29,32), а генотип C/ACYP1A2*1F в сочетании с нормально функционирующим геном GSTM1 «+» связан с резистентностью к развитию ВПР ($\chi^2 = 12,53$; $p < 0,001$; OR = 0,11; CI = 0,03–0,4).

Заключение. На фоне нарастания неблагоприятной экологической ситуации в Кузбассе и роста численности новорождённых с врождёнными пороками развития важно включить в алгоритм ранней пренатальной диагностики определение форм генов разных фаз системы метаболизма ксенобиотиков, разработать алгоритм уменьшения ксенобиотической нагрузки на организм беременных женщин в ключевые периоды органогенеза плода.

Ключевые слова: индекс антропогенной нагрузки; врождённые пороки развития плода; полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков; CYP1A2*1F; GSTM1

Для цитирования: Гуляева О.Н., Жукова А.Г., Казизская А.С., Лузина Ф.А., Алексеева М.В., Ренге Л.В., Рябов В.А. Степень антропогенной нагрузки, полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков и врождённые пороки развития плода как звенья одной цепи. *Гигиена и санитария*. 2021; 100 (7): 658–662. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-7-658-662>

Для корреспонденции: Гуляева Ольга Николаевна, ст. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: Gulyaich1973@mail.ru

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов: Гуляева О.Н. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, редактирование; Жукова А.Г. — редактирование; Казизская А.С. — сбор и обработка материала; Лузина Ф.А. — сбор и обработка материала; Алексеева М.В. — сбор и обработка материала; Ренге Л.В. — концепция и дизайн исследования; Рябов В.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Поступила 26.04.2021 / Принята к печати 18.05.2021 / Опубликована 31.07.2021

Olga N. Gulyaeva¹, Anna G. Zhukova^{1,2}, Anastasiya S. Kazitskaya¹, Faina A. Luzina¹,
Marina V. Alekseeva³, Lyudmila V. Renge³, Valeriy A. Ryabov²

The degree of anthropogenic load, gene polymorphism of the xenobiotic biotransformation system and congenital malformations as links in the same chain

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

²Novokuznetsk Institute (Branch Campus) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;

³Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 1, Novokuznetsk, 654057, Russian Federation

Introduction. According to epidemiological observations, the level of congenital malformations in children is associated with the degree of chemical pollution of the environment and certain forms of genes of the I and II phases of the xenobiotic biotransformation system.

The study aimed to determine and compare the index of anthropogenic load with the probability of occurrence of congenital malformations of the fetus in combination with gene polymorphisms of I and II phases of the xenobiotic biotransformation system in women living in different administrative territories in the South of Kuzbass.

Material and methods. The level of air pollution in the cities of the South of the Kemerovo region (Kuzbass) was established. Prenatal screening of 1,426 pregnant women at the term of 15–18 weeks in the cities of the South of Kuzbass was carried out. The Real Time-PCR method was used to determine the gene polymorphism of the xenobiotic biotransformation system (CYP1A2, GSTM1) in 53 women of Novokuznetsk who gave birth to newborns with congenital malformations.

Results. In the cities of the South of Kuzbass, with a critical and high degree of pollution of atmospheric air and waterways, many women are at risk of congenital malformations in offspring. The *A/A CYP1A2*1F* genotype in combination with the deletion polymorphism of the *GSTM1* gene in the mother is reliably associated with the occurrence of congenital malformations in offspring ($\chi^2 = 4.72$; $p = 0.030$; $OR = 5.56$; $CI = 1.05-29.32$), and the *C/ACYP1A2*1F* genotype in combination with the normal functioning *GSTM1* “+” gene is associated with resistance to the development of congenital malformations ($\chi^2 = 12.53$; $p < 0.001$; $OR = 0.11$; $CI = 0.03-0.4$).

Conclusion. Against the background of an increasingly unfavourable ecological situation in Kuzbass and raising the number of newborns with congenital malformations, it is essential to include in the algorithm for early prenatal diagnosis the determination of the forms of genes of different phases of the xenobiotic metabolism system to elaborate an algorithm for reducing the xenobiotic load on the body of pregnant women during critical periods of fetal organogenesis.

Keywords: anthropogenic load index; congenital malformations of the fetus; gene polymorphism of the xenobiotic biotransformation system; *CYP1A2*1F*; *GSTM1*.

For citation: Gulyaeva O.N., Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Luzina F.A., Alekseeva M.V., Renge L.V., Ryabov V.A. The degree of anthropogenic load, gene polymorphism of the xenobiotic biotransformation system and congenital malformations as links in the same chain. *Gigiena i Sanitariya* (Hygiene and Sanitation, Russian journal). 2021; 100 (7) 658-662. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-7-658-662> (In Russ.)

For correspondence: Olga N. Gulyaeva, MD, senior researcher of the molecular-genetic and experimental studies laboratory of the 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>; Zhukova A.G., <https://orcid.org/0000-0002-4797-7842>; Ryabov V.A., <https://orcid.org/0000-0001-5412-3944>

Kazitskaya A.S., <https://orcid.org/0000-0001-8292-4810>; Luzina F.A., <https://orcid.org/0000-0001-9299-4652>

Alekseeva M.V., <https://orcid.org/0000-0001-7553-0856>; 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, writing a text, editing; Zhukova A.G. – editing; Kazitskaya A.S. – collection and processing of material; Luzina F.A. – collection and processing of material; Alekseeva M.V. – collection and processing of material; Renge L.V. – the concept and design of the study; Ryabov V.A. – the concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, writing a text. 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 26, 2021 / Accepted: May 18, 2021 / Published: July 31, 2021

Введение

Постоянное нарастание уровня загрязнения окружающей среды стало неотъемлемой частью современной реальности. Количество вводимых в производство новых химических веществ исчисляется десятками тысяч, при этом проведение скрининга на мутагенность затруднено дороговизной и трудоёмкостью методик изучения генотоксических эффектов химических соединений. На этом фоне наблюдается рост заболеваемости населения за счёт накопления мелких мутаций и общего нарастания генетического груза. Ряд исследований свидетельствует о том, что на загрязнённых территориях риск возникновения заболеваний выше, чем на условно чистых [1–4].

За взаимодействие организма с разнообразием химических компонентов окружающей среды отвечает система биотрансформации ксенобиотиков. Основная её функция – выведение из организма потенциально опасных чужеродных веществ вследствие перевода липофильных соединений в водорастворимые. В результате работы ферментов первой фазы биотрансформации ксенобиотиков (монооксигеназы семейства цитохромов P450) образуются активные электрофильные химические соединения, которые способны связываться с молекулами ДНК и приводить к её повреждению. Во время репарации повреждённых участков ДНК возникают ошибки, приводящие к различным нарушениям, в том числе и формированию врождённых пороков развития плода (ВППР). В результате второй фазы биотрансформации ксенобиотиков активированные соединения вступают в реакции конъюгации и образуют гидрофильные продукты, легко выводящиеся из организма [5]. Соотношение активностей ферментов этих двух фаз имеет важное значение, так как может существенно менять уровень конечных генетических эффектов химических мутагенов и зависит от полиморфных вариантов генов, кодирующих данные ферменты.

Нередкими стали работы, в которых рассматриваются связи между разнообразными врождёнными пороками развития (ВППР) и сочетанием форм генов разных фаз системы биотрансформации ксенобиотиков. Например, выявлена доминирующая роль гомозиготности по делеции *GSTT1* у матери в формировании ВППР у новорождённого. Показано многократное увеличение риска возникновения ВППР у плода в случае сочетания в генотипе матери аллеля *A* (*A/A* или *C/A*) гена *CYP1A2*F* с делецией *GSTT1* [6–8].

Идея генетического мониторинга человеческих популяций не нова [9]. Так, во многих странах существует мониторинг

ВППР, в Российской Федерации он проводится на регулярной основе с 1999 г., а пороки рассматриваются как маркеры высокой антропогенной нагрузки. Эпидемиологические наблюдения свидетельствуют о непосредственной причинно-следственной связи химического загрязнения окружающей среды и уровня врождённых аномалий развития у детей [10, 11].

Среди причин детской инвалидности и в структуре младенческой смертности врождённые пороки развития занимают ведущие позиции [12, 13]. В Кемеровской области количество детей с ВППР в несколько раз превышает среднемировые показатели, о чём свидетельствуют данные ФГУЗ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Кемеровской области». Так, в 2012 г. выявлено увеличение количества новорождённых с ВППР в 2 раза относительно 2005 г., наиболее высокий уровень регистрации ВППР зафиксирован в г. Новокузнецке (в 3,3 раза превышал показатели по РФ). Проведено ранжирование территорий Кузбасса по результатам оценки комплексной антропогенной нагрузки, в группу городов с очень высокими показателями попали города юга Кузбасса – Новокузнецк, Прокопьевск и Киселёвск. Установлена прямая корреляционная зависимость между частотой ВППР и массой выбросов загрязняющих веществ промышленной токсикантов, в том числе предприятиями угледобывающей отрасли [14]. В ноябре 2012 г. Департаментом охраны здоровья населения Кемеровской области (ДОЗН КО) издан приказ «О проведении на территории Кемеровской области пренатальной диагностики нарушений развития ребёнка»*.

Цель нашего исследования – определение и сопоставление индекса антропогенной нагрузки (ИАН) с вероятностью возникновения врождённых пороков развития плода в сочетании с полиморфизмами генов I и II фаз системы биотрансформации ксенобиотиков у женщин, проживающих на разных административных территориях юга Кузбасса.

Материалы и методы

Оценка ИАН на население юга Кемеровской области проведена на основе официальных статистических показателей (объективный подход). Использованы следующие индикаторы антропогенного воздействия на среду: уровень загрязнения атмосферы (соотношение величин показателя категории

* Приказ Департамента охраны здоровья населения Кемеровской области «О проведении на территории Кемеровской области пренатальной диагностики нарушений развития ребёнка» от 8 ноября 2012 г. № 1605.

Таблица 1 / Table 1

Количество обследованных женщин на сроке беременности 15–18 нед, проживающих в разных городах юга Кузбасса**The number of examined women at the gestational age of 15–18 weeks living in different cities of the South of Kuzbass**

Населённый пункт Settlement		Всего человек Total people	Группа риска возникновения врождённых пороков развития плода, человек Risk group for occurrence of congenital malformations, cases	%
Киселёвск	Kiselevsk	67	13	19.4
Прокопьевск	Prokopyevsk	349	65	18.6
Новокузнецк	Novokuznetsk	623	111	17.8
Мыски	Myski	34	5	14.7
Калтан	Kaltan	38	5	13.1
Осинники	Osinniki	118	12	10.0
Междуреченск	Mezhdurechensk	185	11	5.9
Таштагол	Tashtagol	16	0	0
Всего	Total	1426	220	–

опасности города (КОГ) и метеорологического потенциала рассеивающей способности атмосферы (МПА)), уровень воздействия на хозяйственно-питьевые источники (уровень ИАН на водные объекты определяли по методике Л.А. Безрукова [15]). Количественная оценка каждого показателя, принятого для исчисления, осуществлена в балах с применением метода линейного масштабирования и основана на определении референтных точек и сравнении значений в исследуемом центре и на фоновой территории. Определение уровня антропогенной нагрузки производили в соответствии с методикой, разработанной Сибирским региональным научно-исследовательским гидрометеорологическим институтом [16, 17].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ, в том числе табличных процессоров MS Excel, графических редакторов. Установление взаимосвязи исследуемых показателей и качества жизни населения осуществляли с применением метода корреляционного анализа.

Обследованы 1426 беременных женщин на сроке 15–18 нед по городам юга Кузбасса на основании приказа ДОН КО от 8 ноября 2012 г. № 1605. В группу риска попали 220 человек (обработку данных проводили с использованием программы для пренатального скрининга Astraia). Из них впоследствии в исследуемую группу (определение сочетаний полиморфизмов генов разных стадий системы биотрансформации ксенобиотиков) были отобраны 26 женщин, проживавших в наиболее загрязнённых городах Прокопьевского и Новокузнецкого районов и родивших детей с ВПР. Наибольшая доля ВПР представлена деформацией костно-мышечной системы и аномалиями мочевыделительной системы: врождённая деформация позвоночника (Q67.5); врождённое отсутствие кисти и пальцев (Q71.3); лучевая косороукость (Q67.4); расщелина твёрдого нёба (Q35.9); ахондроплазия (Q77.4); врождённая аномалия почки неуточнённая (Q63.9); врождённый гидронефроз (Q62.0); аплазия почки (Q60.0); поликистоз почки (Q61.0); удвоение чашечно-лоханочной системы почки (Q62.5); гидроцефалия (Q03.9); гипоплазия лёгких (Q33.6); гипоспадия (Q54.9). Группу контроля составили 27 женщин, проживавших на тех же территориях и родивших здоровых детей. Выделение геномной ДНК и типирование генов системы биотрансформации ксенобиотиков проводили описанными ранее методами [18].

В соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Россий-

ской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г., биоэтическим комитетом НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний были разработаны этические стандарты, согласно которым проводилось обследование пациентов.

Результаты

В результате исследований выделено 4 группы центров по степени загрязнения атмосферного воздуха: города с критически высоким уровнем загрязнения (среднегодовые концентрации хотя бы одного специфического загрязнения превышают 5 ПДК) – г. Новокузнецк; с высоким уровнем загрязнения (2–5 ПДК) – города Мыски, Прокопьевск, Киселёвск; с умеренным загрязнением (1–2 ПДК) – Калтан, Осинники, Междуреченск, Таштагол. Городов с низким уровнем загрязнения атмосферного воздуха на юге Кемеровской области не зарегистрировано. В зависимости от розы ветров значительная часть загрязняющих атмосферу веществ переносится на пригородные территории, повышая уровень экологического загрязнения. Происходит наложение зон загрязнения друг на друга в случае близкого расположения промышленных центров.

Межгородские территории разделены на 4 группы районов по уровню атмосферного загрязнения: максимальный уровень (≥ 4 балла) – Прокопьевский и Новокузнецкий районы; тяжёлый (0,5–1 балл) – Междуреченский район; неблагоприятный (0,1–0,5 балла) – Таштагольский. Районов с благоприятным уровнем антропогенного воздействия на атмосферу ($\leq 0,1$ балла) на юге Кузбасса не зафиксировано.

В параллель с атмосферой интенсивное техногенное воздействие испытывает и гидросфера. Основными веществами, загрязняющими водные объекты, являются: взвешенные вещества, нитраты, нефтепродукты, группа тяжёлых металлов, азот аммонийный, сульфаты, фенол, хлориды, легко окисляемые органические вещества. В то же время встречаются такие специфические загрязнения, как роданиды, формальдегид, ацетон, метанол, цианиды и др. В реке Томь, основной водной артерии Кузбасса, по причине неэффективного очищения сточных вод постоянно фиксируется превышение ПДК по различным веществам, наибольшие превышения зафиксированы по аммиаку, фенолу, хromу и нефтепродуктам. Анализ полученных данных позволил разделить районы области на 4 группы по степени антропогенной нагрузки на водные объекты: критическая нагрузка отмечается в Новокузнецком районе (≥ 4 баллов), тяжёлая – в Междуреченском и Прокопьевском районах (2,5–4 балла), неблагоприятная антропогенная нагрузка на водные объекты зафиксирована в Таштагольском районе (1–2,5 балла). Районов с относительно благополучной ситуацией (≤ 1 баллу) на юге Кузбасса не зарегистрировано.

Суммарно, рассматривая районы по ИАН, их можно разделить на три группы: тяжёлый уровень (ИАН ≥ 3 балла) – Новокузнецкий район; неблагоприятный (ИАН 1–3 балла) – Междуреченский и Прокопьевский; благоприятный уровень (ИАН ≤ 1 баллу) – Таштагольский район.

По данным ВОЗ, состояние здоровья населения на 20–30% зависит от решения экологических проблем, поскольку риск возникновения заболеваний на загрязнённых территориях выше, чем на условно чистых [19].

Алгоритм пренатальной диагностики, порядок проведения, перечень показаний для проведения диагностики и перечень мероприятий, проводимых в учреждениях государственной и муниципальной систем здравоохранения по первичной профилактике врождённых нарушений развития ребёнка на этапе планирования и вынашивания женщиной беременности, ранее разработан согласно приказу Департамента здоровья населения Кемеровской области от 08.11.2012 г. № 1605. В результате обследования с использованием данного алгоритма женщин, имеющих высокую вероятность рождения ребёнка с ВПР, вносили в группу риска. В табл. 1 приведено отношение процента женщин из группы

Таблица 2 / Table 2

Полиморфизмы генов биотрансформации ксенобиотиков, ассоциированные с высоким риском развития аномалий у плода
Gene polymorphisms of xenobiotic biotransformation associated with a high risk of developing fetal abnormalities

Группа Group	Сочетание генотипов Combination of genotypes					
	<i>GSTM1</i> (норма) / <i>CYP1A2</i> <i>GSTM1</i> (norm) / <i>CYP1A2</i>			<i>GSTM1</i> (делеция) / <i>CYP1A2</i> <i>GSTM1</i> (deletion) / <i>CYP1A2</i>		
	<i>AA</i>	<i>CA</i>	<i>CC</i>	<i>AA</i>	<i>CA</i>	<i>CC</i>
Женщины с врождёнными пороками развития плода, $n = 26$ Women with congenital malformations of the offspring, $n = 26$	7	4	3	8	4	0
Контроль, $n = 27$ / Control, $n = 27$	6	17	1	2	1	0
χ^2	0.1	12.53	1.17	4.72	2.12	«Ошибка» "Error"
p	0.691	< 0.001	0.281	0.030	0.146	–
OR	1.29	0.11	3.39	5.56	4.73	«Ошибка» "Error"
CI	0.37–4.52	0.03–0.4	0.33–34.92	1.05–29.32	0.49–45.47	–

Примечание. χ^2 и OR – критерии различий распределений генотипов в контроле и у женщин с врождёнными пороками развития плода; p – достоверность отличий по сравнению с контролем; CI – 95% доверительный интервал.

Note. χ^2 and OR – criteria for the differences in the distribution of genotypes in the control and in women with congenital malformations of the offspring; p – reliability of differences compared to control; CI – 95% confidence interval.

риска к проценту женщин с нормальным развитием беременности, проживающим в разных городах юга Кузбасса.

На основании полученных данных выделено три группы городов: Таштагол – не выявлено женщин с высоким риском рождения ребёнка с ВПР (0); Междуреченск и Осинники – умеренная доля женщин с высоким риском рождения ребёнка с ВПР (до 10%), и Киселёвск, Прокопьевск, Новокузнецк, Мыски, Калтан – значительная доля женщин с высоким риском рождения ребёнка с ВПР (от 10 до 20%).

Высокая ксенобиотическая нагрузка (Новокузнецкий и Прокопьевский районы) повышает вероятность мутационных событий, особенно при высокой активности ферментов первой фазы метаболизма ксенобиотиков и низкой второй.

В работе исследовали сочетания форм генов разных фаз биотрансформации ксенобиотиков и их ассоциации с ВПР различной этиологии. Показана статистически достоверная связь рождения ребёнка с ВПР у женщин с генотипом *A/CYP1A2*1F* в сочетании с делеционным полиморфизмом гена *GSTM1* ($\chi^2 = 4,72$; $p = 0,030$; $OR = 5,56$; $CI = 1,05–29,32$). В то время как генотип *C/CYP1A2*1F* в сочетании с нормально функционирующим геном *GSTM1* «+» связан с резистентностью к развитию ВПР ($\chi^2 = 12,53$; $p = < 0,001$; $OR = 0,11$; $CI = 0,03–0,4$), как видно из табл. 2.

Обсуждение

Кузбасс является регионом с очень высокой концентрацией промышленных предприятий, одной из самых высоких в РФ. Одновременно это и самый густонаселённый субъект Российской Федерации за Уралом: численность населения – 2694,9 тыс. человек, а плотность в пределах Кузнецкого бассейна, где сосредоточено большинство источников антропогенного воздействия на природную среду, превышает 80 человек на км². Здесь проживает преимущественно городское население, уровень урбанизации – 86%. Ещё в 2008 г. проведена комплексная оценка экологической ёмкости и предельной нагрузки на природную среду в зависимости от уровня удельной добычи угля на территории Кемеровской области. По материалам данной экспертизы, до 40% площади Кемеровской области отнесены к категории катастрофической и кризисной экологической ситуации. Несмотря на это, предприятия угледобывающей отрасли продолжают демонстрировать активное наращивание объёмов производства в последние годы на территории Кузбасса (2005 г. – 167,2 млн тонн; 2012 г. – 201,5 млн тонн;

2018 г. – 255,3 млн тонн) [19]. Рассматривая районы Кемеровской области по ИАН, на сегодняшний момент их можно разделить на три группы: с тяжёлым уровнем антропогенного воздействия (ИАН ≥ 3 баллам) – Новокузнецкий; с неблагоприятным (ИАН 1–3 балла) – Междуреченский и Прокопьевский; с благоприятной экологической ситуацией (ИАН < 1 балла) – Таштагольский район.

Анализируя данные мониторинга по выявлению рисков возникновения ВПР, следует отметить, что в районах с тяжёлым и неблагоприятным уровнем антропогенной нагрузки наблюдается значительная либо умеренная доля женщин с высоким риском возникновения ВПРП (города Киселёвск, Прокопьевск, Новокузнецк, Мыски, Калтан, Междуреченск, Осинники), а районы с благоприятной экологической ситуацией являются самыми благополучными в плане прогнозирования рождения здоровых детей (г. Таштагол).

Анализ различных сочетаний полиморфизмов генов двух фаз системы биотрансформации ксенобиотиков выявил статистически достоверную связь ВПР плода у женщин с генотипом *A/CYP1A2*1F* в сочетании с делеционным полиморфизмом гена *GSTM1* ($\chi^2 = 4,72$; $p = 0,030$; $OR = 5,56$; $CI = 1,05–29,32$), а генотип *C/CYP1A2*1F* в сочетании с предковой формой гена *GSTM1* «+» – резистентность к возникновению врождённых пороков развития у плода ($\chi^2 = 12,53$; $p = < 0,001$; $OR = 0,11$; $CI = 0,03–0,4$). Гомозиготный генотип *A/CYP1A2*1F* определяет высокую активность кодируемого фермента первой фазы системы биотрансформации ксенобиотиков, это приводит к увеличению скорости мутационного процесса за счёт повреждения молекул ДНК различными ДНК-аддуктами, что в свою очередь повышает риск возникновения ВПРП. Особенно усиливается это повреждающее действие в случаях, когда с данной формой гена *CYP1A2* сочетается делеционная форма гена *GSTM1*, так как в результате формирования гидрофильных конъюгатов замедляется, и воздействие активных ДНК-аддуктов на ДНК происходит значительно дольше, увеличивая уровень конечных генетических эффектов ксенобиотиков.

Заключение

На фоне нарастания неблагоприятной экологической ситуации в Кузбассе, в основном за счёт развития угледобывающей отрасли, продолжает наблюдаться рост численности новорождённых и детей первого года жизни с диагнозом

ВПР. Мониторинг пренатальной диагностики нарушений развития ребёнка позволяет выявить риск возникновения ВПР на раннем этапе и провести мероприятия по снижению численности врождённых пороков развития. Введение в алгоритм ранней пренатальной диагностики определения полиморфизмов генов I и II фаз системы биотрансформации ксенобиотиков и разработка алгоритмов уменьшения ксенобиотической нагрузки на организм женщин с неблагоприятными полиморфизмами в ключевые периоды органогенеза

позволит ещё значительно снизить вероятность возникновения ВПР.

Необходимым является изучение экономической и социально-гигиенической целесообразности дальнейшего развития угледобывающей отрасли на территории Кемеровской области, а также разработка и внедрение мероприятий по восстановлению естественной природной среды и мониторингу здоровья населения, особенно женщин репродуктивного возраста.

Литература

1. Журков В.С., Катосова Л.Д., Платонова В.И., Ревазова Ю.А., Ревич Б.А. Анализ хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови женщин, контактирующих с диоксинами. *Токсикологический вестник*. 2000; (2): 2–6.
2. Михайлуц А.П. Об экологической ситуации и ее влиянии на состояние здоровья населения Кемеровской области. *ЭКО-бюллетень*. 2001; (3): 2–6.
3. Юрченко В.В., Сычева Л.П., Ревазова Ю.А., Ревич Б.А., Журков В.С. Анализ частоты микроядер и ядерных аномалий в эпителиальных клетках слизистой щeki у женщин, контактирующих с диоксинами. *Токсикологический вестник*. 2000; (3): 2–6.
4. Косыкина Е.В., Глебова Л.А., Бачина А.В., Чухров Ю.С., Власова О.П., Пеганова Ю.А. Гигиеническая оценка формирования нарушения здоровья детского населения при комплексном воздействии факторов окружающей среды в углехимических центрах Кузбасса. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2016; 1(1): 57–63.
5. Гуляева Л.Ф., Вавилин В.А., Ляхович В.В. *Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе*. Новосибирск; 2000.
6. Гордеева Л.А., Глушкова О.А., Ермоленко Н.А., Попова О.С., Гареева Ю.В., Шаталина И.В. и соавт. Сочетания материнских полиморфизмов *CYP1A2*1F* и *GST* при врожденных пороках развития у плода и новорожденного. *Медицинская генетика*. 2011; 10(11): 9–15.
7. Глушкова О.А., Гордеева Л.А., Шаталина И.В., Ермоленко Н.А., Попова О.С., Гареева Ю.В. и др. Ассоциации материнских полиморфизмов генов *CYP1A2*1F* и *GST* с врожденными пороками развития у плода и новорожденного. *Молекулярная медицина*. 2012; (2): 39–46.
8. Шаталина И.В., Гордеева Л.А., Воронина Е.Н., Попова О.С., Соколова Е.А., Ермоленко Н.А. и соавт. Ассоциации курения, материнских полиморфных вариантов *GST* локусов M1 и T1 с предрасположенностью к врожденным порокам развития у ребенка. *Медицина в Кузбассе*. 2014; 13(3): 56–60.
9. Дубинин Н.П., Шевченко Ю.Г. *Некоторые вопросы биосоциальной природы человека*. М.: Наука; 1976.
10. Ревич Б.А., Авалиани С.А., Тихонова Г.И. *Основы оценки воздействия загрязненной окружающей среды на здоровье человека: пособие по региональной экологической политике*. М.: Акрополь; 2004.
11. Bobovnikova Ts.I., Alekseeva L.B., Dibtseva A.V., Chernik G.V., Orlinsky D.B., Pripulina I.V., et al. The Influence of a Capacitor Plant in Serpukhov on Vegetable Contamination by PCB. *Sci. Total. Environ.* 2000; 246(1): 51–60. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(99\)00412-X](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(99)00412-X)
12. Гудина Ж.В. Проблема выявления причин формирования детской инвалидности в регионах Российской Федерации. *Здоровье населения и среда обитания*. 2004; (9): 29–34.
13. Демикова Н.С., Лапина А.С. Врожденные пороки развития в регионах Российской Федерации (итоги мониторинга за 2000–2010 гг.). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012; 57(2): 91–8.
14. Бачина А.В., Косыкина Е.В., Глебова Л.А., Чухров Ю.С., Попкова Л.В., Пеганова Ю.А. и соавт. Гигиеническое обоснование региональной модели мониторинга врожденной патологии в Кузбассе. *Медицина в Кузбассе*. 2017; 16(1): 30–9.
15. Комитет геодезии и картографии СССР. *КАТЕК: Канско-Ачинский топливно-энергетический комплекс. Серия карт*. М.; 1991.
16. Администрация Кемеровской области; Сибирский Промстройпроект. *Территориальная комплексная программа охраны окружающей среды Кемеровской области до 2005: В 10 т*. Кемерово; 1993.
17. Плюсин В.М. *География Сибири в начале XXI века*. Новосибирск: Гео; 2016.
18. Гуляева О.Н., Казизкая А.С., Алексеева М.В., Ренге Л.В., Жукова А.Г. К вопросу о взаимосвязи частоты врождённых пороков развития плода у женщин промышленного региона с полиморфизмом генов системы биотрансформации. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(7): 585–90. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-7-585-590>
19. Литвиненко В.С., Пашкевич Н.В., Шувалов Ю.В. Экологическая емкость природной среды Кемеровской области. Перспективы развития промышленности. *ЭКО-бюллетень ИнЭКА*. 2008; (3): 28–34.

References

1. Zhurkov V.S., Katosova L.D., Platonova V.I., Revazova Yu.A., Revich B.A. Analysis of chromosomal aberrations in the blood lymphocytes of women in contact with dioxins. *Toksikologicheskii vestnik*. 2000; (2): 2–6. (in Russian)
2. Mikhailuts A.P. On the environmental situation and its impact on the health status of the population of the Kemerovo region. *EKO-byulleten'*. 2001; (3): 2–6. (in Russian)
3. Yurchenko V.V., Sycheva L.P., Revazova Yu.A., Revich B.A., Zhurkov V.S. Analysis of the frequency of micronuclei and nuclear anomalies in the epithelial cells of the mucous membrane of the cheeks in women in contact with dioxins. *Toksikologicheskii vestnik*. 2000; (3): 2–6. (in Russian)
4. Kos'kina E.V., Glebova L.A., Bachina A.V., Chukhrov Yu.S., Vlasova O.P., Peganova Yu.A. Hygienic assessment of children's health in coal chemistry centers of Kuzbass. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2016; 1(1): 57–63. (in Russian)
5. Gulyaeva L.F., Vavilin V.A., Lyakhovich V.V. *Xenobiotic Biotransformation Enzymes in Chemical Cancerogenesis [Fermenty biotransformatsii ksenobiotikov v khimicheskom kantserogenezе]*. Novosibirsk; 2000. (in Russian)
6. Gordeeva L.A., Glushkova O.A., Ermolenko N.A., Popova O.S., Gareeva Yu.V., Shatalina I.V., et al. Combinations of maternal polymorphisms of *CYP1A2*1F* and *GST* in congenital malformations in the fetus and newborn. *Meditsinskaya genetika*. 2011; 10(11): 9–15. (in Russian)
7. Glushkova O.A., Gordeeva L.A., Shatalina I.V., Ermolenko N.A., Popova O.S., Gareeva Yu.V., et al. Association of maternal polymorphisms of genes *CYP1A2*1F* and *GST* and their combination of congenital malformations in fetus and newborn. *Molekulyarnaya meditsina*. 2012; (2): 39–46. (in Russian)
8. Shatalina I.V., Gordeeva L.A., Voronina E.N., Popova O.S., Sokolova E.A., Ermolenko N.A., et al. Association of smoking, maternal polymorphic variants of genes *GST* loci M1 and T1 with a predisposition to congenital malformations in the child. *Meditsina v Kuzbasse*. 2014; 13(3): 56–60. (in Russian)
9. Dubinin N.P., Shevchenko Yu.G. *Some Questions of the Biosocial Human Nature [Nekotorye voprosy biosotsial'noy prirody cheloveka]*. Moscow: Nauka; 1976. (in Russian)
10. Revich B.A., Avaliani S.A., Tikhonova G.I. *Fundamentals of Assessing the Impact of a Polluted Environment on Human Health: a Manual on Regional Environmental Policy [Osnovy otsenki vozdeystviya zagryaznennoy okruzhayushchey sredy na zdorov'e cheloveka: posobie po regional'noy ekologicheskoy politike]*. Moscow: Akropol'; 2004. (in Russian)
11. Bobovnikova Ts.I., Alekseeva L.B., Dibtseva A.V., Chernik G.V., Orlinsky D.B., Pripulina I.V., et al. The Influence of a Capacitor Plant in Serpukhov on Vegetable Contamination by PCB. *Sci. Total. Environ.* 2000; 246(1): 51–60. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(99\)00412-X](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(99)00412-X)
12. Gudinova Zh.V. The problem of identifying the causes for the formation of children's disability in the regions of the Russian Federation. *Zdorov'e nasele-niya i sreda obitaniya*. 2004; (9): 29–34. (in Russian)
13. Demikova N.S., Lapina A.S. Congenital malformations in the regions of the Russian Federation: Results of monitoring in 2000–2010. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012; 57(2): 91–8. (in Russian)
14. Bachina A.V., Kos'kina E.V., Glebova L.A., Chukhrov Yu.S., Popkova L.V., Peganova Yu.A., et al. Hygienic support for the regional model of congenital anomalies monitoring in Kuzbass. *Meditsina v Kuzbasse*. 2017; 16(1): 30–9. (in Russian)
15. Committee of Geodesy and Cartography of the USSR. *KATEK: Kansk-Achinsk fuel and Energy Complex. A Series of Maps [KATEK: Kansk-Achinskii toplivno-energeticheskii kompleks. Seriya kart]*. Moscow; 1991. (in Russian)
16. Administration of the Kemerovo Region; Siberian Promstroyproekt. *Territorial Comprehensive Environmental Protection Program of the Kemerovo Region until 2005: In 10 Volumes [Territorial'naya kompleksnaya programma okhrany okruzhayushchey sredy Kemerovskoy oblasti do 2005: V 10 t.]*. Kemerovo; 1993. (in Russian)
17. Plyusnin V.M. *Geography of Siberia at the Beginning of the XXI Century [Gеографiya Sibiri v nachale XXI veka]*. Novosibirsk: Geo; 2016. (in Russian)
18. Gulyaeva O.N., Kazitskaya A.S., Alekseeva M.V., Renge L.V., Zhukova A.G. To the question of the relationship of the frequency of congenital malformations of the fetus in women of the industrial region with the polymorphism of genes of the biotransformation system. *Gigiёna i sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2018; 97(7): 585–90. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-7-585-590> (in Russian)
19. Litvinenko V.S., Pashkevich N.V., Shuvalov Yu.V. The ecological capacity of the natural environment of the Kemerovo region. Industrial development prospects. *EKO-byulleten' InEKA*. 2008; (3): 28–34. (in Russian)