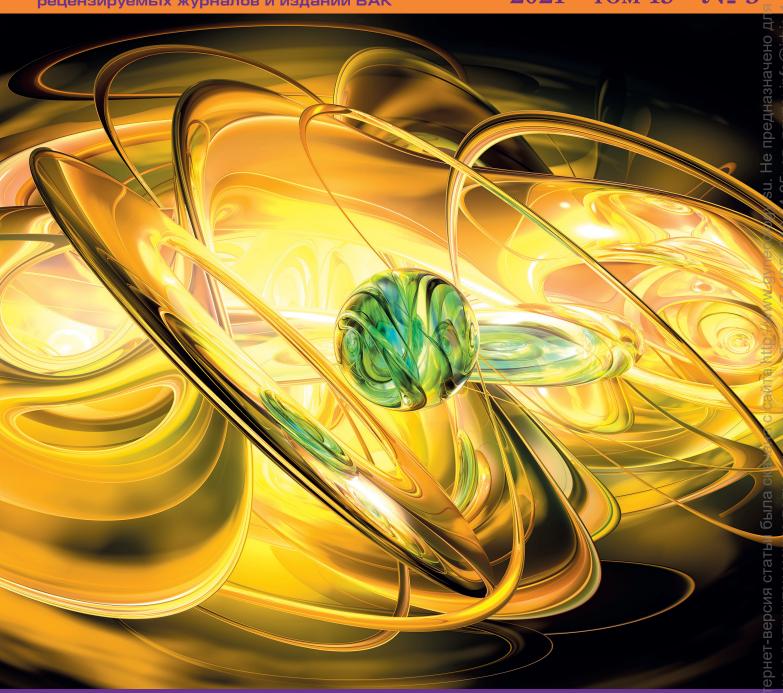
АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 3

www.gynecology.su:

Оригинальное исследование

Вес новорожденного ассоциирован с полиморфизмом rs5985 гена F13A1 материнского организма

О.В. Головченко, М.Ю. Абрамова, И.В. Пономаренко, М.И. Чурносов

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; Россия, 308007 Белгород, ул. Победы, д. 85

Для контактов: Михаил Иванович Чурносов, e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

Резюме

Цель исследования: оценить связь веса новорожденного с однонуклеотидными полиморфизмами rs5918 *ITGB3*, rs1126643 *ITGA2*, rs5985 *F13A1* беременных с преэклампсией (ПЭ) и задержкой роста плода (ЗРП).

Материалы и методы. В настоящем проспективном сравнительном исследовании у 70 беременных с ПЭ и ЗРП проведено молекулярно-генетическое исследование трех полиморфных локусов генов-кандидатов наследственных тромбофилий — rs1126643 *ITGA2*, rs5918 *ITGB3* и rs5985 *F13A1*. Соматометрия новорожденных проведена стандартными методами. Для оценки функциональных эффектов полиморфизма rs5985 гена *F13A1*, ассоциированного с весом новорожденного, применялись он-лайн биоинформатические программы GTEx Portal и HaploReg (изучалась связь полиморфизма с уровнем транскрипции генов и его эпигенетические эффекты).

Результаты. Полиморфизм rs5985 гена *F13A1* материнского организма ассоциирован с весом новорожденных согласно аллельной (β = 156,60; p_{perm} = 0,05) и аддитивной (β = 155,20; p_{perm} = 0,05) генетическим моделям. Полиморфный локус rs5985 гена *F13A1* характеризуется выраженными плейотропными регуляторными эффектами в организме: он определяет аминокислотную замену в A1 субъединице фактора коагуляции XIII (Val35Leu), связан с активностью XIII фактора свертывания крови, локализуется в области гиперчувствительности к ДНКазе 1, определяет аффинность ДНК к 11 факторам транскрипции (AP-2, CACD, EBF, ERalpha-a, ESR2, Hic1, Klf4, Klf7, SP1, ESR1 и TFAP2C), находится в регионе модифицированных гистонов, маркирующих энхансеры и промоторы в культуре клеток эктодермы, энтодермы и мезодермы, плаценты, головного мозга и надпочечников плода, предшественников клеток и миобластов скелетной мускулатуры, адипоцитов, головного мозга и др.

Заключение. Полиморфизм rs5985 гена *F13A1* у беременных с ПЭ и ЗРП ассоциирован с весом новорожденного.

Ключевые слова: задержка роста плода, однонуклеотидный полиморфизм, ген *F13A1*, ассоциации, вес новорожденного, преэклампсия

Для цитирования: Головченко О.В., Абрамова М.Ю., Пономаренко И.В., Чурносов М.И. Вес новорожденного ассоциирован с полиморфизмом rs5985 гена *F13A1* материнского организма. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(3):236–244. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.189.

Newborn weight is associated with the maternal *F13A1* gene rs5985 polymorphism

Oleg V. Golovchenko, Maria Yu. Abramova, Irina V. Ponomarenko, Mikhail I. Churnosov

Belgorod State National Research University: 85 Pobedy Str., Belgorod 308007, Russia

Corresponding author: Mikhail I. Churnosov, e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

почта: info@irbis-1.ru

ЭП.

649-54-95;

(495)

Тел.: +7

формацию о репринтах можно получить в редакции.

Abstract

Aim: to evaluate a relationship between newborn weight and single-nucleotide polymorphisms rs5918 ITGB3, rs1126643 ITGB2. rs5985 F13A1 in pregnant women with preeclampsia (PE) and fetal growth retardation (FGR).

Materials and Methods. In this prospective comparative study, molecular genetic testing for the three polymorphic loci of hereditary thrombophilia candidate genes – rs1126643 ITGA2, rs5918 ITGB3, and rs5985 F13A1 was performed in 70 pregnant women with PE and FGR. Newborn somatometry was performed using standard methods. To assess functional effects of the rs5985 polymorphism of the F13A1 gene associated with newborn weight, we applied online bioinformatic programs GTEx Portal and HaploReg (assessing a relationship between polymorphism and level of gene transcription and related epigenetic effects).

Results. The rs5985 polymorphism of the maternal F13A1 gene is associated with newborn weight according to allelic ($\beta = 156.60$): $p_{perm} = 0.05$) and additive ($\beta = 155.20$; $p_{perm} = 0.05$) genetic models. The polymorphic locus rs5985 of the *F13A1* gene is characterized by pronounced pleiotropic regulatory effects in vivo: it determines the amino acid substitution in the A1 subunit of coagulation factor XIII (Val35Leu), associated with the activity of blood clotting factor XIII, localized in the DNase 1 hypersensitivity region, determines DNA affinity to 11 transcription factors (AP-2, CACD, EBF, ERalpha-a, ESR2, Hic1, Klf4, Klf7, SP1, ESR1 and TFAP2C), located in the region of modified histones, marking enhancers and promoters in the culture of ectoderm, endoderm and mesoderm cells, placenta, fetal brain and adrenal glands, progenitor cells and myoblasts in skeletal muscle, adipocytes, brain etc.

Conclusion. The rs5985 polymorphism of the F13A1 gene in pregnant women with PE and FGR is associated with newborn weight.

Keywords: fetal growth retardation, single-nucleotide polymorphism, *F13A1 gene*, associations, newborn weight, preeclampsia

For citation: Golovchenko O.V., Abramova M.Yu., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Newborn weight is associated with the maternal F13A1 gene rs5985 polymorphism. Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2021;15(3):236–244. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.189.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Внутриутробная задержка роста плода (ЗРП) одно из частых осложнений беременности, ее частота может достигать 10 %. ЗРП является известным фактором риска перинатальной заболеваемости и смертности.
- Значимая роль в развитии ЗРП отводится генетическим факторам материнского организма, и в том числе определяющим возникновение тромбофилических состояний (наследственные тромбофилии).

Что нового дает статья?

- ► Полиморфизм rs5985 гена *F13A1* материнского организма ассоциирован с весом новорожденных.
- ► Полиморфный локус rs5985 гена *F13A1* характеризуется выраженными плейотропными регуляторными эффектами в организме: он определяет аминокислотную замену в А1 субъединице фактора коагуляции XIII (Val35Leu), связан с активностью XIII фактора свертывания крови, имеет значимые эпигенетические эффекты.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

▶ Полученные данные позволят уже на прегравидарном этапе формировать среди женщин группы повышенного риска развития ЗРП, что создаст возможность реализации в этой группе мероприятий по предупреждению ЗРП.

Введение / Introduction

Внутриутробная задержка роста плода (ЗРП) – одно из частых осложнений беременности, ее частота может достигать 10 % [1, 2]. Рост плода напрямую зависит от нормальной плацентации, так как плацента обеспечивает транспортную, трофическую, эндокринную и метаболическую функции [3, 4]. Необходимый уро-

Highlights

What is already known about this subject?

- Fetal growth retardation (FGR) is one of the most common pregnancy complications, its incidence may reach up to 10 %. FGR is a recognized risk factor for perinatal morbidity and mortality.
- A significant role in developing FGR is assigned to maternal genetic factors including those that determine emergence of thrombophilic conditions (hereditary thrombophilia).

What are the new findings?

- ► The rs5985 polymorphism of the maternal *F13A1* gene is associated with newborn weight.
- ▶ The polymorphic locus rs5985 of the F13A1 gene is characterized by marked pleiotropic regulatory effects in vivo: it accounts for the amino acid substitution in the A1 subunit of coagulation factor XIII (Val35Leu), associated with activity of coagulation factor XIII, and exerts pronounced epigenetic effects.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

► The data obtained may allow to form groups of women at increased risk of developing FGR starting from pregravidar stage that may create an opportunity to implement measures for preventing FGR in this group.

вень маточно-плацентарного кровообращения вместе с быстрым ангиогенезом ворсинок хориона являются ключевыми факторами, необходимыми для адекватного развития и функционирования плаценты и последующего роста плода [5]. Нарушения развития плаценты могут приводить к неполному ремоделированию спиральных артерий и уменьшению маточно-плаАкушерство, Гинекология и Репродукция

Среди причин развития ЗРП выделяют 3 группы факторов: материнские (аутоиммунные заболевания, гипергомоцистеинемия, тромбофилические состояния, нарушения питания, лекарственные препараты и др.), плацентарные (нарушения плацентации, изменение метилирования генов и профиля экспрессии микро-РНК в плаценте и др.), фетальные (наследственные синдромы и хромосомные перестройки) [1, 8-10]. Значимая роль в развитии ЗРП отводится генетическим факторам материнского организма [11-14], в том числе определяющим возникновение тромбофилических состояний (наследственные тромбофилии) [15, 16]. Литературные данные о роли генетических детерминант наследственных тромбофилий в формировании ЗРП неоднозначны. В ряде работ показаны ассоциации молекулярно-генетических маркеров наследственных тромбофилий с развитием ЗРП [15, 16], в других работах значимых ассоциаций выявлено не было [17, 18]. Следует отметить, что установление конкретных генетических детерминант материнского организма, влияющих на формирование ЗРП, позволит уже на прегравидарном этапе формировать среди женщин группы повышенного риска развития данного осложнения беременности с последующей реализацией в этих группах мероприятий по предупреждению ЗРП.

Цель исследования: оценить связь веса новорожденного с однонуклеотидными полиморфизмами rs5918 *ITGB3*, rs1126643 *ITGA2*, rs5985 *F13A1* беременных с ПЭ и ЗРП.

Материалы и методы / Materials and Methods

В настоящее проспективное сравнительное исследование включены 70 женщин с ПЭ и ЗРП (средний возраст — $27,39 \pm 5,22$ лет), находившихся под наблюдением в перинатальном центре ОГБУЗ «Белгородская ОКБ Святителя Иоасафа». При диагностике ПЭ учитывали наличие артериальной гипертензии, протеинурии и генерализованных отеков. Несоответствие расчетного веса плода (ниже 10-го процентиля для рассматриваемого гестационного возраста) являлось основанием для диагностики ЗРП. Выборки для исследования были сформированы в 2008-2015 гг. в перинатальном центре ОГБУЗ «Белгородская ОКБ Святителя Иоасафа».

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: подтвержденный диагноз ПЭ и ЗРП; срок гестации 37—40 нед; одноплодная беременность; информированное согласие беременной на участие в исследовании; русская национальность; место рождения и проживания в Центрально-Чернозем-

ном регионе России; отсутствие родства между участниками исследования.

Критерии исключения: срок гестации менее 37 нед и более 40 нед; многоплодная беременность; другая патология беременности (изолированные формы ПЭ и ЗРП, наличие различных аномалий прикрепления и расположения плаценты, резус-конфликт); врожденные пороки развития у плода; заболевания матки (миома матки, аномалии развития); наличие тяжелой соматической патологии (сахарный диабет и др.); нерусская национальность; место рождения и/или проживания не в Центрально-Черноземном регионе России; наличие родства между участниками исследования; отказ беременной от участия в исследовании.

Этические аспекты / Ethical aspects

Проведение исследования одобрено этическим комитетом медицинского института НИУ БелГУ (протокол № 2 от 13.02.2008). В настоящем исследовании выполнялись стандарты надлежащей клинической практики и принципы Хельсинской декларации. От всех участников исследования было получено письменное информированное согласие.

Клиническое и клинико-лабораторное обследование / Clinical and laboratory examination

Клиническое и клинико-лабораторное обследование беременных проводили на сроке родоразрешения. В рамках обследования выполнялись: общеклинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, определение уровня белка в суточной моче. Проводились кардиотокография (КТГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) плода, доплерометрия с оценкой кровотока в сосудах пуповины и матки. При выполнении работы использовали биохимический анализатор Architect c4000 (Abbott, США). Ультразвуковую фетометрию проводили на ультразвуковом аппарате экспертного класса TOSHIBA XARIO SSA-660A (Toshiba, Япония). Диагностику ЗРП проводили на основе оценки различий между полученными фетометрическими показателями и номограммами F. Hadlock по методике, представленной ранее [15]. Наличие ЗРП подтверждалось измерением росто-весовых показателей после рождения плода. Соматометрия новорожденного проводилась стандартным методом.

Методы молекулярно-генетического анализа / Molecular genetic analysis

У беременных с ПЭ и ЗРП проведено молекулярно-генетическое исследование трех полиморфных локусов генов-кандидатов наследственных тромбофилий – rs1126643 *ITGA2*, rs5918 *ITGB3* и rs5985 *F13A1*. Данные полиморфизмы, согласно базе данных HaploReg (версия 4.1) (http://compbio.mit.edu/HaploReg), имеют значимый регуляторный потенциал и в соответствии

нная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих ц<mark>е</mark>лях

(495) 649-54-95;

формацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7

эл. почта: info@irbis-1.ru.

с этим являются регуляторными полиморфными вариантами (rSNP). Выделение ДНК и генотипирование полиморфных локусов проводили по методикам, представленным ранее [19–21]: для молекулярно-генетического исследования использовали ДНК, выделенную из периферической крови обследуемых беременных (венозную кровь в объеме 5 мл отбирали в пробирки системы «Vacutainer®» (Becton Dickinson International, США) с консервантом ЭДТА) с помощью фенольно-хлороформного метода. Генотипирование проводили с использованием наборов, разработанных ООО «Синтол» (Москва, Россия), на амплификаторе CFX-96 Real-Time System (Bio Rad, США).

Статистический анализ / Statistical analysis

Проведено вычисление веса новорожденного (среднее арифметическое и его среднеквадратическое отклонение) в группах женщин с различными генотипами по изучаемым полиморфизмам. Ассоциации исследуемых полиморфных локусов с весом новорожденного изучали с помощью лог-линейной регрессии. Рассчитывали коэффициенты регрессии (в) и их ошибки (SE), характеризующие направленность изменения изучаемого количественного показателя (веса новорожденного) на один полиморфный генетический вариант (минорный аллель). В анализ включали в качестве ковариант возраст и индекс массы тела (до беременности) матерей. Для минимизации ложноположительных результатов при множественных сравнениях использовали адаптивный пермутационный тест (выполнялось 1000 пермутаций). За статистически значимый уровень принимали р сегм < 0,05. Расчеты выполняли в программном обеспечении PLINK v. 2.050 (http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/).

Изучение связи полиморфизма с аминокислотными заменами в кодируемом полипептиде и оценку ее предикторного потенциала осуществляли с помощью программы PolyPhen-2 (http://genetics.bwh. harvard.edu/pph2/index.shtml). Эпигенетические эффекты рассматриваемых полиморфных локусов оценивали в программе HaploReg (версия 4.1), размещенной в свободном доступе на сайте http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php. Пометодике, представленной ранее [22], изучены ассоциации аллельных вариантов рассматриваемых SNPs с аффинностью (чувствительностью) мотивов ДНК к транскрипционным факторам (ТФ).

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Ассоциации веса новорожденного с полиморфизмами генов-кандидатов / Association between newborn weight and candidate gene polymorphism

Установлены ассоциации полиморфизма rs5985 гена *F13A1* с весом новорожденных согласно аллель-

ной и аддитивной генетическим моделям (**табл. 1**). Результаты исследования свидетельствуют о том, что минорный аллель Т полиморфизма rs5985 гена *F13A1* достоверно связан в более высоким весом новорожденных (для аллельной модели: β = 156,60; p = 0,05; p_{perm} = 0,05; для аддитивной модели: β = 155,20; p = 0,05; p_{perm} = 0,05). Соответственно референсный аллель G этого полиморфизма гена *F13A1* ассоциирован с низким весом новорожденных (p_{perm} = 0,05).

Итак, генетическим фактором риска рождения более маловесных детей у беременных с ПЭ и ЗРП является аллель G полиморфизма rs5985 гена *F13A1*.

Функциональные эффекты полиморфизма rs5985 гена *F13A1* / Functional effects of *F13A1* gene rs5985 polymorphism

С использованием базы данных PolyPhen-2 установлено, что полиморфизм rs5985 гена F13A1, расположенный в 103 позиции гена A1 полипептида фактора коагуляции XIII (FXIII), определяет несинонимичную замену аминокислоты валин на аминокислоту лейцин в 35 положении A1 цепи FXIII (Val35Leu). Эта миссенс-мутация имеет предикторный класс «BENIGN» (score = 0,000; чувствительность = 1,00; специфичность = 0,00).

Оценка регуляторного потенциала полиморфизма rs5985 гена F13A1, ассоциированного с весом новорожденного, проведенная с помощью онлайн программы HaploReg (версия 4.1), показала, что данный полиморфизм обладает выраженными регуляторными эффектами. Во-первых, он расположен в эволюционно консервативном регионе (согласно алгоритмам GERP cons и SiPhy cons) и локализуется в области гиперчувствительности к ДНКазе 1 (в культуре клеток – предшественников нейроцитов и других культурах клеток).

Во-вторых, полиморфизм локализован в области гистонов белков, подвергшихся модификациям, маркирующих энхансеры (НЗК4me1, НЗК27ас) и промоторы (H3K4me3, H3K9ac), и в том числе «активные» энхансеры (НЗК27ас) и промоторы (НЗК9ас) в более чем 20 различных культурах клеток, тканях и органах как взрослого организма, так и плода, и в том числе патогенетически значимых для формирования веса новорожденного: клетки эктодермы, энтодермы и мезодермы (энхансеры), плацента (энхансеры и «активные» промоторы), головной мозг и надпочечники плода (энхансеры), предшественники клеток (промоторы, энхансеры и «активные» промоторы, «активные» энхансеры) и миобласты (промоторы и энхансеры) скелетной мускулатуры, адипоциты (промоторы и «активные» промоторы), головной мозг и в том числе гиппокамп, черная субстанция, ангулярная борозда (энхансеры) и др.

В-третьих, rs5985 гена *F13A1* находится в регионе взаимодействия ДНК с девятью ТФ: ESR2, EBF, AP-2, KIf7, CACD, SP1, ERalpha-a, Hic1, KIf4). Выявлено, что аллель G (связан с низким весом новорожденных) определяет пониженную аффинность к ERalpha-a

Акушерство, Гинекология и Репродукция

Table 1. Association between newborn weight and polymorphic loci rs1126643 *ITGA2*, rs5918 *ITGB3* u rs5985 *F13A1* in pregnant women with preeclampsia combined with fetal growth retardation.

Полиморфизм Polymorphism	Генотипы (генетические модели) Genotypes (genetic models)	n	%	Вес новорожденного, г Newborn weight, g	
rs1126643 <i>ITGA2</i>	C/C	20	28,57	2572 ± 415	
	C/T	36	51,43	2385 ± 488	
	T/T	14	20,0	2625 ± 229	
	Минорный аллель T (аллельная модель) Minor allele T (allelic model)	β = 6,55 ± 75,72; p = 0,93			
	C/C vs. C/T vs. T/T (аддитивная модель) C/C vs. C/T vs. T/T (additive model)	β = 9,16 ± 77,31; p = 0,91			
	C/C vs. C/T + T/T (доминантная модель) C/C vs. C/T + T/T (dominant model)	$\beta = -123,40 \pm 117,50; p = 0,29$			
	C/C + C/T vs. T/T (рецессивная модель) C/C + C/T vs. T/T (recessive model) β = 186,70		$\beta = 186,70 \pm 13$	± 132,40; p= 0,16	
	G/G	38	54,29	2401 ± 495	
	G/T	26	37,14	2560 ± 257	
	T/T	6	8,57	2710 ± 116	
rs5985 <i>F13A1</i>	Минорный аллель T (аллельная модель) Minor allele T (allelic model)	β = 156,60 ± 78,59; p = 0,05			
	G/G vs. G/T vs. T/T (аддитивная модель) G/G vs. G/T vs. T/T (additive model)	β = 155,20 ± 80,38; p = 0,05			
	G/G vs. G/T + T/T (доминантная модель) G/G vs. G/T + T/T (dominant model)	β = 186,90 ± 104,80; p = 0,08			
	$G/G+G/T$ vs. T/T (рецессивная модель) $G/G+G/T$ vs. T/T (recessive model) $\beta=238,10\pm0.00$		β = 238,10 ± 18	188,80; p = 0,21	
rs5918 <i>ITGB3</i>	T/T	46	65,71	2493 ± 418	
	T/C	21	30,00	2445 ± 503	
	C/C	3	4,29	2670 ± 96	
	Минорный аллель С (аллельная модель) Minor allele C (allelic model)	β = 10,03 ± 92,20; p = 0,91			
	T/T vs. T/C vs. C/C (аддитивная модель) T/T vs. T/C vs. C/C (additive model)	β = 10,08 ± 93,51; p = 0,91			
	T/T vs. T/C + C/C (доминантная модель) T/T vs. T/C + C/C (dominant model)	β = -21,06 ± 112,00; p = 0,85			
	T/T + T/C vs. C/C (рецессивная модель) T/T + T/C vs. C/C (recessive model)	β = 194,90 ± 261,30; p = 0,46			

Примечание: $\beta \pm SE$ — коэффициент линейной регрессии (изменение веса новорожденного на минорный аллель, граммы) и его ошибка, получены с помощью линейной регрессии с учетом коррекции на ковариаты (возраст беременной и ее индекс массы тела до беременности); p — уровень значимости, выделены значимые различия.

Note: $\beta \pm SE - a$ linear regression coefficient (newborn weight change per minor allele, grams) \pm standard error calculated by using linear regression adjusted by covariates (age of pregnant women and related body mass index before pregnancy); p - significance level, significant differences are shown in bold.

(Δ LOD scores = -0,7) и AP-2 (Δ LOD scores = -0,8). Наряду с этим, этот аллель связан с повышенной аффинностью к семи ТФ: CACD (Δ LOD scores = 4,0), EBF (Δ LOD scores = 10,5), ESR2 (Δ LOD scores = 0,7), Hic1 (Δ LOD scores = 2,3), Klf4 (Δ LOD scores = 6,9), Klf7 (Δ LOD scores = 5,3) и SP1 (Δ LOD scores = 1,6).

В-четвертых, полиморфизм rs5985 гена F13A1 в соответствии с материалами генетической базы данных

Ensembl (http://www.ensembl.org) расположен в области регуляторных мотивов ДНК к факторам транскрипции ESR1 (находится в 11-м положении мотива) и TFAP2C (находится в 17-м положении мотива) и влияет на аффинность этих мотивов.

В-пятых, согласно данным полногеномного исследования, проведенного F.M. Williams с соавт. [24], полиморфизм rs5985 ассоциирован с уровнем активно-

нная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих ц<mark>е</mark>лях

649-54-95;

формацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7

эл. почта: info@irbis-1.ru.

сти FXIII (р = 2.6×10^{-186}), причем альтернативный аллель T по этому полиморфному локусу связан с низкой активностью FXIII ($\beta = -1.077$). В соответствии с этим референсный аллель G полиморфизма rs5985 ассоциирован с высокой активностью FXIII ($\beta > 0$).

Итак, резюмируя данные о регуляторном потенциале полиморфизма rs5985 гена F13A1, ассоциированного с весом новорожденного в обследованной нами группе беременных с ПЭ и ЗРП, следует отметить выраженные плейотропные эффекты данного полиморфизма в организме: он определяет аминокислотную замену в A1 субъединице FXIII (Val35Leu), связан с активностью FXIII, локализуется в области гиперчувствительности к ДНКазе 1, определяет аффинность ДНК к 11 факторам транскрипции (AP-2, CACD, EBF, ERalpha-a, ESR2, Hic1, Klf4, Klf7, SP1, ESR1 и TFAP2C), находится в регионе гистонов, подвергшихся модификациям, которые маркируют энхансеры и промоторы в различных культурах клеток (эктодерма, энтодерма, мезодерма), плаценте, головном мозге и надпочечниках плода, предшественниках клеток и миобластах скелетной мускулатуры, адипоцитах, головном мозге и др. Вышеуказанные регуляторные эффекты полиморфизма rs5985 гена F13A1 в организме могут являться медико-биологической основой установленной нами ассоциации этого полиморфного локуса с весом новорожденного. Важно подчеркнуть, что аллель G rs5985 гена F13A1, являющийся генетическим фактором риска рождения более маловесных детей у беременных с ПЭ и ЗРП, ассоциирован с повышенной активностью FXIII, снижает аффинность к транскрипционным факторам AP-2, ERalpha-а и повышает афинность ДНК к факторам транскрипции CACD, EBF, ESR2, Hic1, Klf4, Klf7 и SP1, не приводит к несинонимичной замене аминокислоты в A1 цепи FXIII (Val35Leu).

Согласно данным информационного ca GeneCards The Human Gene Database (http://www. genecards.org/) ген *F13A1* кодирует A1 субъединицу FXIII. Фактор коагуляции XIII состоит из двух А-субъединиц и двух В-субъединиц, является гликопротеином, который циркулирует в плазме крови в комплексе с фибриногеном. При активации FXIII образует связи между нитями растворимого фибрина, и результатом этого процесса является формирование фибрина-полимера, который является уже более прочной сетью, отличающейся меньшей подверженностью к фибринолизу. При повышенной активности FXIII возрастают риски тромбообразования, а в случае снижения его активности даже при «нормальной» работе противосвертывающей системы крови фибриновые сгустки быстро растворяются [24].

Следует отметить, что особое значение эффективная работа системы гемостаза имеет в период беременности [25]. В процессе прогрессирования физиологически протекающей беременности наблюдается повышение активности свертывающей системы крови

в организме матери [24] (данный процесс – результат адаптации материнского организма к «будущей» потери крови при родах). При этом происходит повышение образования фибриногена, а также других факторов свертывающей системы при сочетании с уменьшением содержания компонентов противосвертывающей системы и подавлении фибринолиза [26]. Повышенное тромбообразование, и в том числе связанное с наследственными тромбофилиями, может являться причиной развития таких осложнений беременности, как синдром потери плода, внутриутробная гибель плода, плацентарная недостаточность, ЗРП, внутриутробная гибель плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, ПЭ и др. [27–29].

В ряде ранее проведенных исследованиях установлены ассоциации полиморфизма rs5985 гена *F13A1* с привычным невынашиванием беременности (аллель G имеет рисковое значение) [30], субарахноидальным кровоизлиянием аневризмы сосудов головного мозга (аллель G является фактором риска) [31]. венозной тромбоэмболией [32]. Важно отметить, что в нашем исследовании впервые выявлена связь между генетическим вариантом (аллель G полиморфизма rs5985 гена F13A1), ассоциированным с повышенной активностью FXIII (повышает риски тромбообразования), с низким весом новорожденных у беременных с ПЭ и ЗРП. Следует отметить, что результаты этой работы дополняют полученные ранее данные о значимой роли молекулярно-генетических факторов в формировании как начального этапа (менархе) репродуктивного периода женщины [19, 20], так и доброкачественных пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы [22, 33-36] у населения Центрального Черноземья данными о генетических детерминантах осложнений беременности у женщин данного региона России.

Заключение / Conclusion

Полиморфизм rs5985 гена F13A1 материнского организма ассоциирован с весом новорожденных согласно аллельной (β = 156,60; p_{perm} = 0,05) и аддитивной (β = 155,20; p_{nerm} = 0,05) генетическим моделям. Полиморфный локус rs5985 гена *F13A1* характеризуется выраженными плейотропными регуляторными эффектами в организме: он определяет аминокислотную замену в A1 субъединице фактора коагуляции XIII (Val35Leu), связан с активностью FXIII, локализуется в области гиперчувствительности к ДНКазе 1, определяет аффинность ДНК к 11 факторам транскрипции (AP-2, CACD, EBF, ERalpha-a, ESR2, Hic1, Klf4, Klf7, SP1, ESR1 и TFAP2C), находится в регионе модифицированных гистонов, маркирующих энхансеры и промоторы в культуре клеток эктодермы, энтодермы и мезодермы, плаценты, головного мозга и надпочечников плода, предшественников клеток и миобластов скелетной мускулатуры, адипоцитов, головного мозга и др.

Гинекология и Репродукция

Акушерство,

Поступила: 21.11.2020. В доработанном виде: 12.12.2020. Received: 21.11.2020. Revision received: 12.12.2020. Принята к печати: 18.12.2020. Опубликована: 30.06.2021. Accepted: 18.12.2020. Published: 30.06.2021. Вклад ваторов Author's contribution Головченко О.В. – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статыи, написание текста рукописи; Абрамова М.И. – получение данных для анализа; написание текста рукописи; Чурносов М.И. – получение данных для анализа, редактирование текста рукописи; Чурносов М.И. – получение данных для анализа, редактирование текста рукописи; All authors have read and approved the final version of the manuscript. Конфликт интересов Conflict of interests Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflict of interests. Финансирование Funding Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки. The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding. Получено. Obtained. Оробрение этического комитета Ethics approval На проведение исследования получено одобрение этического комитета мерицинского факультета НИУ БелГУ, протокол № 2 от 13.02.2008. 2 от 2018. Политика раскрытия данных данных полутенье деньем могут быть предоставлены по обоснованному запросу отвечающему за корресоноденцию. Raw data may be provided upon reasonable request sent to the corresponding author. <th>информация о статье</th> <th colspan="3">ARTICLE INFORMATION</th>	информация о статье	ARTICLE INFORMATION		
Половченко О.В. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Абрамова М.Ю. — получение данных для анализа; написание текста рукописи; Пономаренко И.В. — статистический анализ данных; редактирование текста рукописи; Чурносов М.И. — получение данных для анализа, редактирование текста рукописи; Чурносов М.И. — получение данных для анализа, редактирование текста рукописи; Монфликт интересов Конфликт интересов Конфликт интересов Конфликт интересов Отсутствии конфликта интересов. Тhe authors declare no conflict of interests Финансирование Голласие пациентов Одобрение этического комитета На проведение исследования получение одобрение этического комитета медицинского факультета НИУ БелГУ, протокол № 2 от 13.02.2008. Политика раскрытия данных Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию. Происхождение статьи и рецензирование Происхождение статьи и рецензимование Происхождение статьи и рецензирование Происхож	Поступила: 21.11.2020. В доработанном виде: 12.12.2020.	Received: 21.11.2020. Revision received: 12.12.2020.		
Половченко О.В. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Абрамова М.Ю. — получение данных для анализа; написание текста рукописи; Пономаренко И.В. — статистический анализ данных; редактирование текста рукописи; Чурносов М.И. — получение данных для анализа, редактирование текста рукописи. Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки. Согласие пациентов Одобрение этического комитета На проведение исследования получено одобрение этического комитета медицинского факультета НИУ БелГУ, протокол № 2 от 13.02.2008. Политика раскрытия данных данные могут быть предоставлены по обоснованному запоросу автору, отвечающему за корреспонденцию. Происхождение статьи и рецензирование Роомател на дан соllected for analysis, text editing: Churnosov M.I. — data collected for analysis, text editing: Churnosov M.I. — data collected for analysis, text editing: Churnosov M.I. — data collected for analysis, text editing: Churnosov M.I. — data collected for analysis, text editing: Churnosov M.I. — data collected for analysis, text editing: Churnosov M.I. — data collected for analysis, text editing: Churnosov M.I. — data collected for analysis, text editing: Churnosov M.I. — data collected for analysis, text editing: Churnosov M.I. — data collected for analysis, text editing: Churnosov M.I. — data collected for analysis, text editing: Churnosov M.I. — data collected for analysis, text editing: Churnosov M.I. — data collected for analysis, text editing: Churnosov M.I. — data collected for analysis, text editing: Churnosov M.I. — data collected for analysis, text editing: Churnosov M.I. — data collected for analysis, text editing: Churnosov M.I. — data collected for analysis, text editing: Churnosov M.I. — data collected for analysis, text editing: Churnosov M.I. — data collected for analysis; text	Принята к печати: 18.12.2020. Опубликована: 30.06.2021.	Accepted: 18.12.2020. Published: 30.06.2021.		
данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Абрамова М.Ю. – получение данных для анализа; написание текста рукописи; Пономаренко И.В. – статистический анализ данных; редактирование текста рукописи; Чурносов М.И. – получение данных для анализа, редактирование текста рукописи; Чурносов М.И. – получение данных для анализа, редактирование текста рукописи. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи. Конфликт интересов Конфликт интересов Конфликт интересов. Тhe authors declare no conflict of interests Финансирование Финансирование Тивнов об отсутствии конфликта интересов. Тhe authors declare no conflict of interests. Тhe authors declare they have nothing to disclose regarding the funding. The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding. Орабрение этического комитета На проведение исследования получено одобрение этического комитета индичиского факультета НИУ БелГУ, протокол № 2 от 13.02.2008. Политика раскрытия данных Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию. Происхождение статьи и рецензирование Роомагае аnd peer review	Вклад авторов	Author's contribution		
Конфликт интересовConflict of interestsАвторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.The authors declare no conflict of interests.ФинансированиеFundingАвторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.Получено.Obtained.Одобрение этического комитетаEthics approvalНа проведение исследования получено одобрение этического комитета медицинского факультета НИУ БелГУ, протокол № 2 от 13.02.2008.The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Belgorod State National Research University, protocol №. 2 dated of 13.02.2008.Политика раскрытия данныхClinical Trials Disclosure PolicyПервичные данные могут быть предоставлены по обоснованному за корреспонденцию.Raw data may be provided upon reasonable request sent to the corresponding author.Происхождение статьи и рецензированиеProvenance and peer review	данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Абрамова М.Ю. — получение данных для анализа; написание текста рукописи; Пономаренко И.В. — статистический анализ данных; редактирование текста рукописи; Чурносов М.И. — получение данных для анализа, редактирование	review, text writing; Abramova M.Yu. – data collected for analysis; text writing; Ponomarenko I.V. – statistical data analysis, text editing;		
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Финансирование Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки. Согласие пациентов Получено. Одобрение этического комитета На проведение исследования получено одобрение этического комитета медицинского факультета НИУ БелГУ, протокол № 2 от 13.02.2008. Политика раскрытия данных Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию. Происхождение статьи и рецензирование Тhe authors declare no conflict of interests. The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding. The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding. Patient consent The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding. Brate of the faculty of Medicine of Belgorod State National Research University, protocol № 2 dated of 13.02.2008. Clinical Trials Disclosure Policy Raw data may be provided upon reasonable request sent to the corresponding author. Происхождение статьи и рецензирование Provenance and peer review	Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.		
ФинансированиеFundingАвторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.Получено.Obtained.Ордобрение этического комитетаEthics approvalНа проведение исследования получено одобрение этического комитета медицинского факультета НИУ БелГУ, протокол № 2 от 13.02.2008.The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Belgorod State National Research University, protocol №. 2 dated of 13.02.2008.Политика раскрытия данныхClinical Trials Disclosure PolicyПервичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию.Raw data may be provided upon reasonable request sent to the corresponding author.Происхождение статьи и рецензированиеProvenance and peer review	Конфликт интересов	Conflict of interests		
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки. Тhe authors declare they have nothing to disclose regarding the funding. Patient consent Obtained. Obtained. The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Belgorod State National Research University, protocol №. 2 dated of 13.02.2008. Политика раскрытия данных Поричные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию. Происхождение статьи и рецензирование Тhe authors declare they have nothing to disclose regarding the funding. The sudy was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Belgorod State National Research University, protocol №. 2 dated of 13.02.2008. Clinical Trials Disclosure Policy Raw data may be provided upon reasonable request sent to the corresponding author. Provenance and peer review	Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.		
Вой поддержки. Согласие пациентов Ораспрение. Ораспрение этического комитета На проведение исследования получено одобрение этического комитета медицинского факультета НИУ БелГУ, протокол № 2 от 13.02.2008. Тета медицинского факультета НИУ БелГУ, протокол № 2 от 13.02.2008. Сполитика раскрытия данных Ванкратия данных Вани	Финансирование	Funding		
Получено. Одобрение этического комитета На проведение исследования получено одобрение этического комитета медицинского факультета НИУ БелГУ, протокол № 2 от 13.02.2008. Политика раскрытия данных Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию. Происхождение статьи и рецензирование Оbtained. The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Belgorod State National Research University, protocol №. 2 dated of 13.02.2008. Clinical Trials Disclosure Policy Raw data may be provided upon reasonable request sent to the corresponding author. Provenance and peer review		The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.		
Одобрение этического комитетаНа проведение исследования получено одобрение этического комитета медицинского факультета НИУ БелГУ, протокол № 2 от 13.02.2008.The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Belgorod State National Research University, protocol №. 2 dated of 13.02.2008.Политика раскрытия данныхClinical Trials Disclosure PolicyПервичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию.Raw data may be provided upon reasonable request sent to the corresponding author.Происхождение статьи и рецензированиеProvenance and peer review	Согласие пациентов	Patient consent		
На проведение исследования получено одобрение этического комитета медицинского факультета НИУ БелГУ, протокол № 2 от 13.02.2008. Политика раскрытия данных Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию. Происхождение статьи и рецензирование Тhe study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Belgorod State National Research University, protocol №. 2 dated of 13.02.2008. Clinical Trials Disclosure Policy Raw data may be provided upon reasonable request sent to the corresponding author. Provenance and peer review	Получено.	Obtained.		
тета медицинского факультета НИУ БелГУ, протокол № 2 от 13.02.2008. Политика раскрытия данных Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию. Происхождение статьи и рецензирование Мedicine of Belgorod State National Research University, protocol No. 2 dated of 13.02.2008. Clinical Trials Disclosure Policy Raw data may be provided upon reasonable request sent to the corresponding author. Provenance and peer review	Одобрение этического комитета	Ethics approval		
Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию. Происхождение статьи и рецензирование Raw data may be provided upon reasonable request sent to the corresponding author. Provenance and peer review	тета медицинского факультета НИУ БелГУ, протокол № 2 от	Medicine of Belgorod State National Research University, protocol No. 2		
запросу автору, отвечающему за корреспонденцию. corresponding author. Происхождение статьи и рецензирование Provenance and peer review	Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy		
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование. Not commissioned; externally peer reviewed.	Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review		
	Wynnan na sayashinan ctathio: phallinga nallanannonanna	Not commissioned: externally neer reviewed		

Литература:

- Nardozza L.M.M., Caetano A.C.R., Zamarian A.C.P. et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(5):1061– 77. https://doi.org/10.1007/s00404-017-4341-9.
- Devaskar S.U., Chu A. Intrauterine growth restriction: hungry for an answer. *Physiology (Bethesda)*. 2016;31(2):131–46. https://doi. org/10.1152/physiol.00033.2015.
- Стрижаков А.М., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Плацентарная недостаточность: патогенез, прогнозирование, диагностика, профилактика, акушерская тактика. Самара: Офорт, 2014. 239 с.
- Heshmat S.H. Intrauterine growth restriction a review article. Anatomy Physiol Biochem Int J. 2017;1(5):555–72. https://doi.org/10.19080/ APBIJ.2017.01.555572.
- Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016;10:67–83. https://doi.org/10.4137/CMPed.S40070.
- Burton G.J., Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(2S):S745–S761. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.577.
- Malhotra A., Allison B.J., Castillo-Melendez M. et al. Neonatal morbidities
 of fetal growth restriction: pathophysiology and impact. Front Endocrinol
 (Lausanne). 2019;10:55. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00055.
- Яворская С.Д., Долгова Н.С., Фадеева Н.И., Ананьина Л.П. Материнские клинико-анамнестические факторы формирования задержки роста плода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(5):83–7. https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-5-83-87.
- 9. Гусар В.А., Тимофеева А.В., Кан Н.Е. и др. Профиль экспрессии плацентарных микроРНК регуляторов окислительного стресса при синдроме задержки роста плода. *Акушерство и гинекология*. 2019;(1):74–80. https://doi.org/10.18565/aig.2019.1.74-80.
- Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б., Щедрина И.Д. Молекулярно-генетические и эпигенетические аспекты нарушения рецептивности эндометрия у женщин с низкой массой тела при

- рождении. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(4):35–43. https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-4-35-43.
- Малышкина А.И., Бойко Е.Л., Сотникова Н.Ю. и др. Продукция и секреция IL-10 в крови в зависимости от полиморфизма гена IL-10 А-1082G у женщин с задержкой роста плода. Акушерство и гинекология. 2019;(6):40–6. https://doi.org/10.18565/aig.2019.6.40-46.
- Golovchenko O., Abramova M., Ponomarenko I. et al. Functionally significant polymorphisms of ESR1and PGR and risk of intrauterine growth restriction in population of Central Russia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;253:52–7. https://doi.org/10.1016/j. ejogrb.2020.07.045.
- Решетников Е.А. Поиск ассоциаций генов-кандидатов, дифференциально экспрессирующихся в плаценте, с риском развития плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(3):338–49. https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-5.
- 14. Ефремова О.А. Изучение ассоциации полиморфных локусов генов фолатного цикла с развитием синдрома задержки роста плода 2–3 степени. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020;6(1):37–50. https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-4.
- Reshetnikov E., Zarudskaya O., Polonikov A. et al. Genetic markers for inherited thrombophilia are associated with fetal growth retardation in the population of Central Russia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(7):1139–44. https://doi.org/10.1111/jog.13329.
- Dugalić S., Petronijevic M., Stefanovic A. et al. The association between IUGR and maternal inherited thrombophilias: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12799. https://doi.org/10.1097/ MD.000000000012799.
- Infante-Rivard C., Rivard G.E., Yotov W.V. et al. Absence of association of thrombophilia polymorfhisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med*. 2002;347(1):19–25. https://doi.org/10.1056/ NEJM200207043470105.

эл. почта: info@irbis-1.ru.

нная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих ц<mark>е</mark>лях

формацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95;

- Franchi F., Cetin I., Todros T. et al. Intrauterine growth restriction and genetic predisposition to thrombophilia. *Haematologica*. 2004;89(4):444–9.
- Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В., Чурносов М.И.
 Полиморфный локус rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом
 менархе у женщин Центрального Черноземья России. Акушерство и
 гинекология. 2019;(2):98–104. https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104.
- Ponomarenko I.V., Reshetnikov E.A., Altuchova O.B. et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *Gene*. 2019;686:228–36. https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.042.
- 21. Головченко О.В., Абрамова М.Ю., Пономаренко И.В., Чурносов М.И. Полиморфные локусы гена ESR1 ассоциированы с риском развития преэклампсии с задержкой роста плода. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(6):583–91. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.187.
- Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Полиморфные локусы гена LHCGR, ассоциированные с развитием миомы матки. Акушерство и гинекология. 2018;(10):86–91. https://doi.org/10.18565/ aig.2018.10.86-91.
- 23. Williams F.M., Carter A.M., Hysi P.G. et al. Ischemic stroke is associated with the ABO locus: the EuroCLOT study [published correction appears in Ann Neurol. 2014;75(1):166–7. https://doi.org/10.1002/ana.24105]. *Ann Neurol.* 2013;73(1):16–31. https://doi.org/10.1002/ana.23838.
- Павловская Ю.М., Воробьёва Н.А. Фибриноген и фактор XIII при беременности. Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. 2015;(1):68–75.
- 25. Сухих Г.Т., Филиппов О.С., Белокриницкая Т.Е. и др. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. *Проблемы репродукции*. 2018;24(S6):169–90.
- 26. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. *Практическая медицина*. 2012;(9):24—31.
- 27. Грибкова И.В., Королева Н.С., Давыдовская М.В., Мурашко А.В. Повы-

- шенное образование тромбина потенциальный маркер неблагоприятных исходов беременности. *Акушерство и гинекология*. 2018;(8):92–7. https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.92-97.
- 28. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Тромбопрофилактика у беременных с тромбофилией и тромбозами в анамнезе. *Бюллетень CO PAMH*. 2013;33(6):99–109.
- Зарудская О.М., Чурносов М.И. Роль наследственной тромбофилии в генезе осложненного течения беременности. Акушерство и гинекология. 2013;(7):4–7.
- Li J., Wu H., Chen Y. et al. Genetic association between FXIII and β-fibrinogen genes and women with recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(5):817–25. https://doi.org/10.1007/s10815-015-0471-9.
- Suvatha A., Sibin M.K., Bhat D.I. et al. Factor XIII polymorphism and risk of aneurysmal subarachnoid haemorrhage in a south Indian population. *BMC Med Genet*. 2018;19(1):159. https://doi.org/10.1186/s12881-018-0674-x.
- Soria J.M., Morange P.E., Vila J. et al. Multilocus genetic risk scores for venous thromboembolism risk assessment. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):e001060. https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001060.
- Churnosov M.I., Altuchova O.B., Demakova N.A. et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. *Research Journal* of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2014;5(6):1344–7.
- 34. Krivoshei I.V., Altuchova O.B., Golovchenko O.V. et al. Genetic factors of hysteromyoma. *Res J Med Sci.* 2015;9(4):182–5.
- 35. Pachomov S.P., Altuchova O.B., Demakova N.A. et al. Study of cytokines polymorphous loci connections with rise of endometrium proliferative diseases. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 2014;5(6):1473–6.
- Krivoshei I.V., Altuchova O.B., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Bioinformatic analysis of the liability to the hyperplastic processes of the uterus. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2015;6(5):1563–6.

References:

- Nardozza L.M.M., Caetano A.C.R., Zamarian A.C.P. et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(5):1061– 77. https://doi.org/10.1007/s00404-017-4341-9.
- Devaskar S.U., Chu A. Intrauterine growth restriction: hungry for an answer. *Physiology (Bethesda)*. 2016;31(2):131–46. https://doi.org/10.1152/physiol.00033.2015.
- Strizhakov A.M., Lipatov I.S., Tezikov Yu.V. Placental insufficiency: pathogenesis, prognosis, diagnosis, prevention, obstetric tactics. [Placentarnaya nedostatochnost': patogenez, prognozirovanie, diagnostika, profilaktika, akusherskaya taktika]. Samara: Ofort, 2014. 239 p. (In Russ.).
- Heshmat S.H. Intrauterine growth restriction a review article. *Anatomy Physiol Biochem Int J.* 2017;1(5):555–72. https://doi.org/10.19080/APBIJ.2017.01.555572.
- Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016;10:67–83. https://doi.org/10.4137/CMPed.S40070.
- Burton G.J., Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(2S):S745–S761. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.577.
- Malhotra A., Allison B.J., Castillo-Melendez M. et al. Neonatal morbidities of fetal growth restriction: pathophysiology and impact. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:55. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00055.
- Yavorskaya S.D., Dolgova N.S., Fadeeva N.I., Ananina L.P. Maternal clinical and anamnestic factors for intrauterine growth restriction. [Materinskie kliniko-anamnesticheskie faktory formirovaniya zaderzhki rosta ploda]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2019;18(5):83–7. (In Russ.). https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-5-83-87.
- Gusar V.A., Timofeeva A.V., Kan N.E. et al. The expression profile of placental microRNAs as regulators of oxidative stress in fetal growth restriction. [Profil' ekspressii placentarnyh mikroRNK – regulyatorov okislitel'nogo stressa pri sindrome zaderzhki rosta ploda]. Akusherstvo i ginekologiya. 2019;(1):74–80. (In Russ.). https://doi.org/10.18565/ aig.2019.1.74-80.
- Melkozerova O.A., Bashmakova N.V., Tretyakova T.B., Shchedrina I.D. Molecular-genetic and epigenetic aspects of impaired endometrial receptivity in women with low birth weight. [Molekulyarno-geneticheskie i

- epigeneticheskie aspekty narusheniya receptivnosti endometriya u zhenshchin s nizkoj massoj tela pri rozhdenii]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2019;18(4):35–43. (In Russ.). https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-4-35-43.
- Malyshkina A.I., Boiko E.L., Sotnikova N.Yu. et al. Interleukin-10 production and secretion in blood in relation to interleukin-10 A-1082G polymorphism in pregnant women with fetal growth restriction. [Produkciya i sekreciya IL-10 v krovi v zavisimosti ot polimorfizma gena IL-10 A-1082G u zhenshchin s zaderzhkoj rosta ploda]. Akusherstvo i ginekologiya. 2019;(6):40–6. (In Russ.). https://doi.org/10.18565/aig.2019.6.40-46.
- Golovchenko O., Abramova M., Ponomarenko I. et al. Functionally significant polymorphisms of ESR1and PGR and risk of intrauterine growth restriction in population of Central Russia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;253:52–7. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.045.
- 13. Reshetnikov E.A. Study of associations of candidate genes differentially expressing in the placenta with the development of placental insufficiency with fetal growth restriction. [Poisk associacij genov-kandidatov, differencial no ekspressiruyushchihsya v placente, s riskom razvitiya placentarnoj nedostatochnosti s sindromom zaderzhki rosta ploda]. Research Results in Biomedicine. 2020;6(3):338–49. 2020;6(3):338–49. (In Russ.). https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-5.
- 14. Efremova O.A. The study of the association of polymorphic loci of the folate cycle genes with the development of the 2–3-degree fetal growth restriction syndrome. [Izuchenie associacii polimorfnyh lokusov genov folatnogo cikla s razvitiem sindroma zaderzhki rosta ploda 2–3 stepeni]. Research Results in Biomedicine. 2020;6(1):37–50. (In Russ.). https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-4.
- Reshetnikov E., Zarudskaya O., Polonikov A. et al. Genetic markers for inherited thrombophilia are associated with fetal growth retardation in the population of Central Russia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(7):1139–44. https://doi.org/10.1111/jog.13329.
- Dugalić S., Petronijevic M., Stefanovic A. et al. The association between IUGR and maternal inherited thrombophilias: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12799. https://doi.org/10.1097/ MD.000000000012799.

Репродукция

Гинекология и

кушерство,

- Infante-Rivard C., Rivard G.E., Yotov W.V. et al. Absence of association of thrombophilia polymorfhisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med*. 2002;347(1):19–25. https://doi.org/10.1056/ NEJM200207043470105.
- Franchi F., Cetin I., Todros T. et al. Intrauterine growth restriction and genetic predisposition to thrombophilia. *Haematologica*. 2004;89(4):444–9.
- Ponomarenko I.V., Reshetnikov E.A., Polonikov A.V., Churnosov M.I. The polymorphic locus rs314276 of the LIN28B gene is associated with the age of menarche in women in the Central Black Earth Region of Russia. [Polimorfnyj lokus rs314276 gena LIN28B associirovan s vozrastom menarhe u zhenshchin Central'nogo Chernozem'ya Rossii]. Akusherstvo i ginekologiya. 2019;(2):98–104. (In Russ.). https://doi.org/10.18565/ aig.2019.2.98-104.
- Ponomarenko I.V., Reshetnikov E.A., Altuchova O.B. et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *Gene*. 2019;686:228–36. https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.042.
- Golovchenko O.V., Abramova M.Yu., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Polymorphic loci of the ESR1 gene are associated with the risk of developing preeclampsia with fetal growth retardation. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(6):583–91. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.187.
- Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Polymorphic LHCGR gene loci associated with the development of uterine fibroids. [Polimorfnye lokusy gena LHCGR, associirovannye s razvitiem miomy matki]. Akusherstvo i ginekologiya. 2018;(10):86–91. (In Russ.). https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91.
- Williams F.M., Carter A.M., Hysi P.G. et al. Ischemic stroke is associated with the ABO locus: the EuroCLOT study [published correction appears in Ann Neurol. 2014;75(1):166–7. https://doi.org/10.1002/ana.24105]. Ann Neurol. 2013;73(1):16–31. https://doi.org/10.1002/ana.23838.
- Pavlovskaya Yu.M., Vorobyeva N.A. Fibrinogen and factor XIII in pregnancy. [Fibrinogen i faktor XIII pri beremennosti]. Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal' nogo universiteta. Seriya: Mediko-biologicheskie nauki. 2015;(1):68–75. (In Russ.).
- Sukhikh G.T., Filippov O.S., Belokrinitskaya T.E. et al. Prevention of venous thromboembolic complications in obstetrics and gynecology. [Profilaktika venoznyh tromboembolicheskih oslozhnenij v akusherstve i ginekologii]. *Problemy reprodukcii*. 2018;24(S6):169–90. (In Russ.).
- Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroeva D.Kh. et al. Thrombophilia as the most important link in the pathogenesis of pregnancy complications.

- [Trombofiliya kak vazhnejshee zveno patogeneza oslozhnenij beremennosti]. *Prakticheskaya medicina*. 2012;(9):24–31. (In Russ.).
- 27. Gribkova I.V., Koroleva N.S., Davydovskaya M.V., Murashko A.V. Increased thrombin generation as a potential marker for adverse pregnancy outcomes. [Povyshennoe obrazovanie trombina potencial'nyj marker neblagopriyatnyh iskhodov beremennosti]. Akusherstvo i ginekologiya. 2018;(8):92–7. (In Russ.). https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.92-97.
- Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh. et al.
 Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and thrombosis in past medical history. [Tromboprofilaktika u beremennyh s trombofiliej i trombozami v anamneze]. Byulleten' CO RAMN. 2013;33(6):99–109. (In Russ.).
- Zarudskaya O.M., Churnosov M.I. Role of hereditary thrombophilia in the genesis of complicated pregnancy. [Rol' nasledstvennoj trombofilii v geneze oslozhnennogo techeniya beremennosti]. Akusherstvo i ginekologiya. 2013;(7):4–7. (In Russ.).
- Li J., Wu H., Chen Y. et al. Genetic association between FXIII and β-fibrinogen genes and women with recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. J Assist Reprod Genet. 2015;32(5):817–25. https://doi.org/10.1007/s10815-015-0471-9.
- Suvatha A., Sibin M.K., Bhat D.I. et al. Factor XIII polymorphism and risk of aneurysmal subarachnoid haemorrhage in a south Indian population. *BMC Med Genet*. 2018;19(1):159. https://doi.org/10.1186/s12881-018-0674-x.
- Soria J.M., Morange P.E., Vila J. et al. Multilocus genetic risk scores for venous thromboembolism risk assessment. J Am Heart Assoc. 2014;3(5):e001060. https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001060.
- Churnosov M.I., Altuchova O.B., Demakova N.A. et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2014;5(6):1344–7.
- 34. Krivoshei I.V., Altuchova O.B., Golovchenko O.V. et al. Genetic factors of hysteromyoma. *Res J Med Sci.* 2015;9(4):182–5.
- Pachomov S.P., Altuchova O.B., Demakova N.A. et al. Study of cytokines polymorphous loci connections with rise of endometrium proliferative diseases. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences 2014;5(6):1473–6.
- Krivoshei I.V., Altuchova O.B., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Bioinformatic analysis of the liability to the hyperplastic processes of the uterus. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2015;6(5):1563–6.

Сведения об авторах:

Головченко Олег Васильевич – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8473-2601.

Абрамова Мария Юрьевна— аспирант кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1406-2515.

Пономаренко Ирина Васильевна – д.м.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5652-0166.

Чурносов Михаил Иванович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1254-6134.

About the authors:

Oleg V. Golovchenko – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8473-2601.

Maria Yu. Abramova – MD, Postgraduate Student, Department of Biomedical Disciplines, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1406-2515.

Irina V. Ponomarenko – MD, Dr Sci Med, Associate Professor, Department of Biomedical Disciplines, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5652-0166.

Mikhail I. Churnosov – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Biomedical Disciplines, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1254-6134.