

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 618.3:575.1

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).642-658

Поступила в редакцию / Received 06.09.2025

ГРНТИ 76.29.48+34.23.29

Специальность ВАК 3.3.8.

Принята к публикации / Accepted 23.11.2025

Научная статья

ЭПИСТАЗ ГЕНОВ ГЕМОСТАЗА И ФОЛАТНОГО ЦИКЛА ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА И РАННЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Белоцерковцева Л. Д.^{1, 2}, Коваленко Л. В.¹, Мордовина И. И.¹,
Синюкова Т. А.¹, Кудринских И. А.^{1, 2}

¹ Сургутский государственный университет (Сургут, Россия)

² Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства (Сургут, Россия)

Аннотация. Цель исследования – изучить частоту встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла и их межгенные взаимодействия у пациенток с диагностированной антенатально задержкой роста у плода с и без клиники преэклампсии. В исследование включено 255 историй родов. Первая группа – контрольная – 70 случаев нормальных родов у условно здоровых беременных. Вторая группа – 90 случаев родов с задержкой роста плода без клиники преэклампсии. Третья группа – 95 случаев родов с диагностированной ранней преэклампсией и задержкой роста плода в сроке гестации 20–34 недели. У пациенток всех групп определяли генетические полиморфизмы, ассоциированные с системой гемостаза и метаболизма фолатов, методом ПЦР в режиме реального времени. Для анализа эпистаза применялся метод Generalized Multifactor Dimensionality Reduction v. 0.7. Построены прогностические модели различной сложности. Для группы с задержкой роста плода без клиники преэклампсии наилучшие показатели продемонстрировала трехлокусная модель. Для группы с задержкой роста плода с клиникой преэклампсии наиболее эффективной оказалась пятилокусная модель. Выявлены специфические генотипические профили высокого риска для каждой формы патологии. Установлены варианты генетической архитектуры изолированной задержки роста плода и задержки роста плода, ассоциированной с преэклампсией. Комбинированный анализ полиморфизмов генов гемостаза и фолатного цикла позволяет осуществлять раннюю предикцию и стратификацию риска плацентарных нарушений.

Ключевые слова: задержка роста плода, преэклампсия, полиморфизмы генов, гемостаз, фолатный цикл, GMDR-анализ

Для цитирования: Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Мордовина И. И., Синюкова Т. А., Кудринских И. А. Эпистаз генов гемостаза и фолатного цикла при задержке роста плода и ранней преэклампсии // Вестник НовГУ. 2025. 4 (142). 642–658. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).642-658

Research Article

EPISTASIS OF HEMOSTASIS AND FOLATE CYCLE GENES IN FETAL GROWTH RESTRICTION AND EARLY-ONSET PREECLAMPSIA

Belotserkovtseva L. D.^{1, 2}, Kovalenko L. V.¹, Mordovina I. I.¹,
Sinyukova T. A.¹, Kudrinskikh I. A.^{1, 2}

¹ Surgut State University (Surgut, Russia)

² Surgut District Clinical Center of Maternity and Childhood Health Care (Surgut, Russia)

Abstract. To investigate the frequency of single nucleotide polymorphisms in genes of the hemostatic system and the folate cycle, as well as their intergenic interactions, in patients with antenatally diagnosed fetal growth restriction with and without clinical manifestations of preeclampsia. The study included 255 delivery records. The first (control) group consisted of 70 cases of normal deliveries in conditionally healthy pregnant women.

The second group comprised 90 cases of deliveries complicated by fetal growth restriction without clinical signs of preeclampsia. The third group included 95 cases of deliveries with diagnosed early-onset preeclampsia and fetal growth restriction at a gestational age of 20–34 weeks. In patients from all groups, genetic polymorphisms associated with the hemostatic system and folate metabolism were determined using real-time polymerase chain reaction. Epistasis analysis was performed using the Generalized Multifactor Dimensionality Reduction (GMDR) v. 0,7 method. Predictive models of varying complexity were constructed. For the group with fetal growth restriction without clinical preeclampsia, the three-locus model. For the group with fetal growth restriction accompanied by preeclampsia, the most effective was the five-locus model. Specific high-risk genotypic profiles were identified for each form of the pathology. Distinct variants of the genetic architecture underlying isolated fetal growth restriction and fetal growth restriction associated with preeclampsia were identified. Combined analysis of polymorphisms in hemostasis- and folate cycle-related genes enables early prediction and risk stratification of placental disorders.

Keywords: *cystic fibrosis, pediatrics, targeted therapy, CFRT- protein, patient*

For citation: Belotserkovtseva L. D., Kovalenko L. V., Mordovina I. I., Sinyukova T. A., Kudrinskikh I. A. Epistasis of hemostasis and folate cycle genes in fetal growth restriction and early-onset preeclampsia // Vestnik NovSU. 2025. 4 (142). 642–658. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).642-658

Введение

Одной из важнейших проблем современного акушерства является формирование задержки роста плода (ЗРП), которая в последующем приводит к высокой частоте перинатальной заболеваемости и смертности [1]. При этой патологии плод внутриутробно не достигает генетически заложенного потенциала роста ЗРП осложняет от 5 до 10% беременностей, в 15–22% случаев ассоциируется с недоношенностью новорожденных, в 5–10 раз повышает частоту мертворождений, связана с развитием у ребенка в будущем сердечно-сосудистой патологии, заболеваний нервной системы, сахарного диабета, ожирения [2–6].

Преэклампсия (ПЭ) является патогенетически связанным с ЗРП состоянием, осложняющим течение беременности и характеризующееся артериальной гипертензией и протеинурией. Современные представления рассматривают обе патологии как различные клинические проявления нарушения плацентации на ранних сроках гестации [7, 8].

Неадекватное ремоделирование спиральных артерий приводит к плацентарной ишемии и дисфункции, что, в свою очередь, может реализоваться по двум ключевым патогенетическим путям. Первый путь реализуется в материнском организме в виде системной эндотелиальной дисфункции, вазоспазма и чрезмерной активации коагуляции, клинически манифестируя как ПЭ. Второй путь непосредственно воздействует на фетоплацентарный комплекс, приводя к хронической гипоксии и недостаточному поступлению кислорода и питательных веществ к плоду, что проявляется развитием ЗРП. Таким образом, ЗРП и ПЭ можно рассматривать как реализацию одного патологического процесса, а их сочетание свидетельствует о тяжести исходной плацентарной недостаточности.

За последние годы накоплены данные о влиянии наследственных факторов, приводящих к развитию эндотелиальной дисфункции, нарушениям гемостаза,

гипергомоцистеинемии, оказывающих патологическое влияние на формирование плаценты и вызывающих системные нарушения в организме матери и плода [9–13]. Эти факторы могут вносить вклад в оба патогенетических пути, обуславливая как изолированное развитие ЗРП, так и его ассоциацию с ПЭ.

Изучение полиморфных генов, отвечающих за систему гемостаза и метаболизм фолатов, может позволить выявить предикторы развития задержки роста плода как изолированной, так и ассоциированной с преэклампсией, с целью улучшения демографических показателей и снижения перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности.

Целью нашего исследования явилось изучение частоты встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла и их межгенные взаимодействия у пациенток с диагностированной антенатально ЗРП с и без клиники ПЭ.

Материалы и методы

Проведено исследование течения беременности и родов 255 женщин, родоразрешенных в Ханты-Мансийском автономном округе-Югра в 2023-2024 гг. на базе БУ «Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства».

Все случаи родов были разделены на три группы. Первая группа – контрольная, включила 70 случаев нормальных родов у условно здоровых беременных (группа контроля). Во вторую группу вошли 90 случаев родов с ЗРП, диагностированной при ультразвуковом исследовании (снижение показателей прироста предполагаемой массы плода (ПМП) и/или окружности живота (ОЖ) ниже 10-го перцентиля в сочетании с патологическим кровотоком по данным доплерографии, либо значения ПМП и/или ОЖ ниже 3-го перцентиля согласно действующим клиническим рекомендациям (группа 2) [14]. Третья группа – 95 случаев родов с диагностированной ранней преэклампсией и задержкой роста плода (повышение артериального давления $\geq 140/90$ мм рт. ст. и суточная протеинурия $> 0,3$ г/л, впервые выявленные после 20 недели, но до 34 недель гестации в сочетании с ЗРП) (группа 3).

К критериям исключения из исследования относились наличие ВИЧ-инфекции, беременность после вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодие.

Определение генетических полиморфизмов (ОНП), ассоциированных с системой гемостаза и метаболизма фолатов, методом ПЦР в режиме реального времени проводилось однократно. У обследованных женщин была выделена геномная ДНК, проамплифицированы интересующие полиморфные локусы (методом ПЦР) с последующим рестрикционным анализом с помощью специфических эндонуклеаз. Проанализировано 12 генов: 20210 G>A (rs1799963) гена *F2*; 1691 G>A (мутация Leiden, rs6025) гена *F5*; 10976 G>A (rs6046) гена *F7*; 103 G>T (rs5985) гена *F13A1*; -455 G>A (rs1800790) гена *FGB*; 807 C>T (rs1126643) гена *ITGA2*; 1565 T>C

(rs5918) гена *ITGB3*; –675 5G>4G (rs1799768) гена *SERPINE1*; 677 C>T (rs1801133) и 1298A>C (rs1801131) гена *MTHFR*; 2756 A>G (rs1805087) гена *MTR*; 66 A>G (rs1801394) гена *MTRR*.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 27.0 и специализированного программного обеспечения Generalized Multifactor Dimensionality Reduction v. 0,7 (GMDR v0,7). Распределение генотипов в контрольной группе было проверено на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с использованием критерия χ^2 . Для оценки ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) с развитием патологии использовалась доминантная модель наследования (носители альтернативного аллеля vs гомозиготы по дикому типу). Для парных сравнений (группа 2 vs контроль, группа 3 vs контроль) рассчитывались отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистическая значимость оценивалась с помощью точного критерия Фишера (двустороннего). Для учета множественных сравнений 12 независимых полиморфизмов применялась поправка на частоту ложных открытий (False Discovery Rate, FDR) по методу Бенджамини-Хохберга. Пороговый уровень значимости был установлен на $q < 0,05$. Дополнительно был проведен чувствительный анализ с использованием поправки Бонферрони для 24 парных сравнений (скорректированный уровень значимости $\alpha = 0,0042$).

Межгенные взаимодействия проанализированы методом обобщенного снижения многофакторной размерности (GMDR). Предварительная обработка данных включала очистку от пропусков и выбросов, нормализацию переменных и кодирование категориальных признаков. При построении моделей применялись десятикратная перекрестная валидация, алгоритм снижения размерности и оценка взаимодействий между факторами. Оптимальной считалась модель с максимальной сбалансированной точностью, наилучшей согласованностью при перекрестной валидации и статистической значимостью по критерию знаков (Sign Test) при $p < 0,05$. Прогностическая сила итоговых моделей дополнительно оценивалась путем расчета ОШ и 95% ДИ.

Результаты

По возрасту, началу менархе и сроку проживания в Ханты-Мансийском автономном округе-Югре группы статистически значимо не различались.

Анализируя полученные результаты, нами была выявлена ассоциация задержки роста плода с клиническими проявлениями преэклампсии, так и без нее с полиморфизмом –675 5G>4G гена *SERPINE1* и полиморфизм 66 A>G гена *MTRR* (таблица 1), где ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 1. Частота изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов генов-маркеров системы гемостаза и фолатного цикла у женщин с плацентарными нарушениями без клиники преэклампсии, женщин с преэклампсией и плацентарными нарушениями и условно здоровых беременных

Полиморфизм и генотип	Группа контроля N=70 Абс. (%)	Группа 2 N=90 Абс. (%)	Группа 3 N=95 Абс. (%)	ОШ (ДИ 95%) Группа 2 vs Контроль	ОШ (ДИ 95%) Группа 3 vs Контроль	p-value
Полиморфизм 20210 G>A (rs1799963) гена <i>F2</i>						
G/G	70 (100,0)	90 (100,0)	94 (98,9)	-	-	-
G/A	0	0	1 (1,1)			
A/A	0	0	0			
Полиморфизм 1691 G>A (мутация Leiden) гена <i>F5</i>						
G/G	70 (100,0)	87 (96,7)	93 (97,9)	-	-	-
G/A	0	3 (3,3)	2 (2,1)			
A/A	0	0	0			
Полиморфизм 10976 G>A гена <i>F7</i>						
G/G	63 (90,0)	79 (87,8)	81 (85,3)	1,25 (0,46-3,42)	1,56 (0,59-4,11)	>0,05
G/A	7 (10,0)	9 (10,0)	12 (12,6)			
A/A	0	2 (2,2)	2 (2,1)			
Полиморфизм 103 G>T гена <i>F13A1</i>						
G/G	50 (71,4)	54 (60,0)	61 (64,2)	1,67 (0,85-3,25)	1,39 (0,75-2,58)	>0,05
G/T	16 (22,9)	32 (35,6)	26 (27,4)			
T/T	4 (5,7)	4 (4,4)	8 (8,4)			
Полиморфизм -455 G>A гена <i>FGB</i>						
G/G	33 (47,1)	46 (51,1)	56 (58,9)	0,85 (0,46-1,59)	0,62 (0,34-1,12)	>0,05
G/A	28 (40,0)	35 (38,9)	31 (32,6)			
A/A	9 (12,9)	9 (10,0)	8 (8,4)			
Полиморфизм -675 5G>4G гена <i>SERPINE1</i>						
5G/5G	32 (45,7)	20 (22,2)	21 (22,1)	2,95 (1,49-5,84)	2,97 (1,51-5,85)	<0,01
5G/4G	21 (30,0)	41 (45,6)	39 (41,1)			
4G/4G	17 (24,3)	29 (32,2)	35 (36,8)			
Полиморфизм 807 C>T гена <i>ITGA2</i>						
C/C	39 (55,7)	44 (48,9)	45 (47,4)	1,32 (0,70-2,46)	1,40 (0,76-2,57)	>0,05
C/T	15 (21,4)	41 (45,6)	35 (36,8)			
T/T	16 (22,9)	5 (5,6)	15 (15,8)			
Полиморфизм 1565 T>C гена <i>ITGB3</i>						
T/T	57 (81,4)	70 (77,8)	67 (70,5)	1,25 (0,57-2,74)	1,83 (0,87-3,87)	>0,05
T/C	13 (18,6)	20 (22,2)	25 (26,3)			
C/C	0	0	3 (3,2)			
Полиморфизм 677 C>T гена <i>MTHFR</i>						
C/C	38 (54,3)	44 (48,9)	55 (57,9)	1,24 (0,64-2,39)	0,86 (0,48-1,56)	>0,05
C/T	26 (37,1)	44 (48,9)	34 (35,8)			
T/T	6 (8,6)	2 (2,2)	6 (6,3)			
Полиморфизм 1298 A>C гена <i>MTHFR</i>						
A/A	36 (51,4)	58 (64,4)	55 (57,9)	0,58 (0,31-1,11)	0,77 (0,43-1,39)	>0,05
A/C	27 (38,6)	29 (32,2)	30 (31,6)			
C/C	7 (10,0)	3 (3,3)	10 (10,5)			
Полиморфизм 66 A>G гена <i>MTRR</i>						
A/A	35 (50,0)	23 (25,6)	16 (16,8)	2,91 (1,50-5,68)	4,94 (2,39-10,19)	<0,01
A/G	26 (37,1)	49 (54,4)	48 (50,5)			
G/G	9 (12,9)	18 (20,0)	31 (32,6)			
Полиморфизм 2756 A>G гена <i>MTR</i>						
A/A	38 (54,3)	49 (54,4)	60 (63,2)	0,99 (0,53-1,86)	0,69 (0,37-1,29)	>0,05
A/G	26 (37,1)	28 (31,1)	30 (31,6)			
G/G	6 (8,6)	13 (14,4)	5 (5,3)			

Для полиморфизмов генов *F2* и *F5* расчет ОШ был невозможен из-за нулевых значений в группе контроля.

Доля носителей аллеля 4G гена *SERPINE1* во второй и третьей группе составила 55,0 % и 57,4 %, тогда как в контрольной группе этот вариант встречался у 39,3 % женщин (рисунок 1). Доля носителей G-аллеля (A66G) гена *MTRR* в группе с ЗРП без клиники преэклампсии выявлялся в 47,2 %, в группе с преэклампсией – в 57,9 % случаев, а в контрольной группе в 31,4 % случаев (рисунок 1). Полиморфизмы 20210 G>A (rs1799963) гена *F2* и 1691 G>A (мутация Leiden) гена *F5* были выявлены в единичных случаях только в группах с ЗРП.

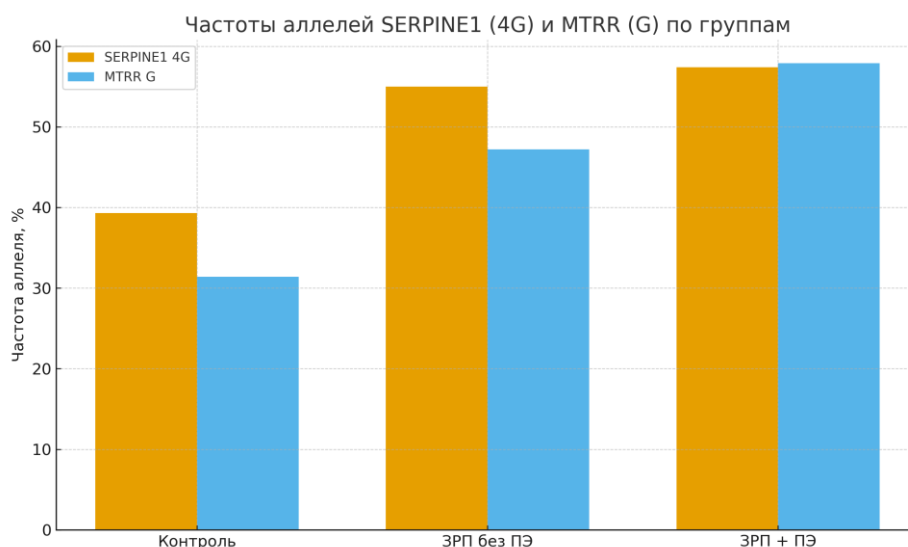


Рисунок 1. Частоты аллелей *SERPINE1* (4G) и *MTRR* (G) в контрольной группе и при ЗРП (без ПЭ и с ПЭ). Источник: собственные расчеты

Статистически значимых различий в частоте носительства полиморфизмов других генов системы гемостаза и фолатного цикла между группами обнаружено не было.

Проверка распределения генотипов в контрольной группе показала статистически значимое отклонение от равновесия Харди-Вайнберга для полиморфизмов в генах *SERPINE1* ($\chi^2=9,65$, $p=0,002$) и *ITGA2* ($\chi^2=18,83$, $p<0,0001$). В обоих случаях наблюдается выраженный дефицит гетерозигот (генотипы 5G/4G и С/Т соответственно) по сравнению с ожидаемыми значениями.

Анализ ассоциаций проводился в рамках доминантной модели (носители альтернативного аллеля vs гомозиготы по дикому типу) с расчетом ОШ и 95% ДИ с использованием точного критерия Фишера (двустороннего). Для коррекции на множественные сравнения 12 независимых полиморфизмов был применен метод Бенджамини-Хохберга (FDR) с порогом значимости $q < 0,05$. При использовании данного подхода ассоциации полиморфизмов *MTRR* A66G и *SERPINE1* –675 5G>4G с развитием ЗРП (как изолированной, так и ассоциированной с ПЭ) сохранили статистическую значимость. Однако при проведении чувствительного анализа с

консервативной поправкой Бонферрони для 24 парных сравнений ассоциация полиморфизма *SERPINE1* –675 5G>4G утратила статистическую значимость, в то время как ассоциация полиморфизма *MTRR* A66G с риском развития ЗРП на фоне ПЭ осталась значимой (таблица 2).

Таблица 2. Ассоциаций (доминантная модель) и влияние коррекции множественных сравнений

ОНП	Сравнение	a/b/c/d	p (Фишер)	ОШ (ДИ 95%)	q (BH-FDR)	FDR<0,05	Бонферрони 12 / 24
<i>SERPINE1</i> –675 5G>4G	Группа 2 vs контроль	70/20/38/32	0,0022	2,95 (1,49-5,84)	0,0129	Да	Да/Нет
<i>SERPINE1</i> –675 5G>4G	Группа 3 vs контроль	74/21/38/32	0,0022	2,97 (1,51-5,85)	0,0001	Да	Да/Нет
<i>MTRR</i> A66G	Группа 2 vs контроль	67/23/35/35	0,0017	2,91 (1,50-5,68)	0,0203	Да	Да/Нет
<i>MTRR</i> A66G	Группа 3 vs контроль	79/16/35/35	0,0000	4,94 (2,39-10,19)	0,0001	Да	Да/Нет

Примечание: p – точный критерий Фишера (двусторонний); q – BH-FDR отдельно в каждой группе фенотипа (12 тестов)

Учитывая мультифакториальную природу развития ЗРП и преэклампсии, для понимания какие взаимодействия генов могут ассоциироваться с их развитием нами выполнено моделирование влияния межгенных взаимодействий различных ОНП системы гемостаза и фолатного цикла методом GMDR.

Была получена однолокусная модель ассоциации ОНП 5G(-675)4G в гене *SERPINE1* с задержкой роста плода без клиники преэклампсии. Сбалансированная точность модели составила 65,56%, чувствительность – 81,11%, специфичность – 50,00%, воспроизводимость – 10/10, ОШ = 4,32 (95% ДИ: 1,48–12,60), p = 0,0010 (таблица 3). Генотипы 4G4G и 5G4G показали высокий риск развития ЗРП, тогда как генотип 5G5G обладает протективным эффектом (таблица 4).

Далее анализируя результаты взаимодействия нами получена улучшенная двухлокусная модель с эпистатическим взаимодействием 5G(-675)4G в гене *SERPINE1* и A66G в гене *MTRR* с ассоциацией развития задержки роста плода, с сбалансированной точностью – 69,45% (улучшение на ~4%), чувствительностью – 76,05%, специфичностью – 62,86% (улучшение на ~13%), воспроизводимостью – 8/10, ОШ= 5,47 (95% ДИ: 1,94-15,41), p = 0,0010 (табл. 3). Наибольший риск развития ЗРП без клиники преэклампсии наблюдается при комбинации гетерозиготных полиморфизмов обоих генов. Тогда как протективный эффект при гомозиготном 5G5G генотипе *SERPINE1* с AA и AG генотипами *MTRR* (таблица 4).

Таблица 3. Наиболее значимые модели межгенных взаимодействий ОНП генов-маркеров системы гемостаза и фолатного цикла в группе с задержкой роста плода без клиники преэклампсии

Параметр	Модель с 1 локусом	Модель с 2 локусами	Модель с 3 локусами
Комбинации локусов в наиболее значимых модели	<i>SERPINE1</i> : -675 5G>4G	<i>SERPINE1</i> : -675 5G>4G + <i>MTRR</i> : 66 A>G	<i>SERPINE1</i> : -675 5G>4G + <i>MTHFR</i> : 1298 A>C + <i>MTRR</i> : 66 A>G
Комбинации локусов в наиболее значимых модели	<i>SERPINE1</i> : -675 5G>4G	<i>SERPINE1</i> : -675 5G>4G + <i>MTRR</i> : 66 A>G	<i>SERPINE1</i> : -675 5G>4G + <i>MTHFR</i> : 1298 A>C + <i>MTRR</i> : 66 A>G
Сбалансированная точность	65,6%	69,5%	75,3%
Чувствительность	81,11%	76,05%	88,27%
Специфичность	50,00%	62,86%	62,38%
Отношение шансов (ОШ, ДИ 95%)	4,32 (1,48-12,60)	5,47 (1,94-15,41)	12,80 (3,71-44,14)
Sign Test (p-value)	0,0010	0,0010	0,0010
Воспроизводимость модели	10/10	8/10	9/10
Коэффициент Каппа	0,3111	0,3891	0,5065
Статус значимости	Высокая	Высокая	Высокая

Примечание: p-значения соответствуют GMDR Sign Test; ОШ/ДИ рассчитаны post-hoc из классификации high-risk/low-risk

Анализируя результаты трехлокусной модели взаимодействия ОНП *SERPINE1*: – 675 5G>4G + *MTHFR*: 1298 A>C + *MTRR*: 66 A>G с ассоциацией развития задержки роста плода, выявлены значительные улучшения прогностической способности с сбалансированной точностью 75,3% (улучшение на ~6% по сравнению с двухлокусной), чувствительностью – 88,3%, специфичностью – 62,4%, воспроизводимостью – 9/10, ОШ = 12,80 (95% ДИ: 3,71-44,14), p = 0,0010 (рисунок 2).

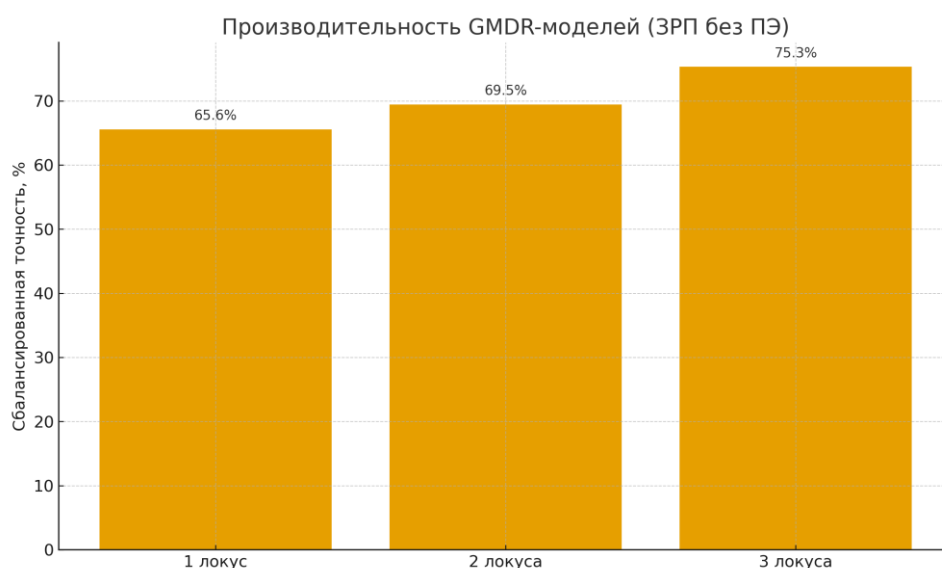


Рисунок 2. Производительность GMDR-моделей для ЗРП без ПЭ (1-, 2-, 3-локуса): сбалансированная точность, %

Высокорисковыми для развития ЗРП без клиники преэклампсии в нашем исследовании явились комбинации, содержащие аллель 4G *SERPINE1* в гетерозиготном состоянии (5G4G) или гомозиготном (4G4G) в сочетании с определенными аллелями *MTHFR* и *MTRR*. Низкий риск ассоциирован с гомозиготой 5G5G *SERPINE1* и комбинациями с аллелями, связанными с нарушением функции *MTHFR* (AC, CC) и *MTRR* (GG), что может указывать на компенсаторные механизмы при определенных генетических контекстах (таблица 4). Общей характеристикой данных комбинаций является сочетанное наличие 4G-аллеля гена *SERPINE1* (100% комбинаций) и 66G-аллеля гена *MTRR* (100% комбинаций), что создает основу для развития плацентарной недостаточности за счет нарушения фибринолиза и умеренной гипергомоцистеинемии.

Таблица 4. Генотипические профили рисков развития ЗРП без клиники преэклампсии

<i>SERPINE1</i> 5G(-675)4G	<i>MTHFR</i> A1298C	<i>MTRR</i> A66G	Integral Score	Уровень риска	Вероятность ЗРП, %
5G/4G	A/A	A/G	5,2500	Очень высокий	88,5
5G/4G	A/C	A/G	3,8125	Очень высокий	82,3
4G/4G	A/A	A/G	3,0000	Высокий	75,8
5G/4G	A/A	G/G	2,8750	Высокий	74,5
5G/4G	A/C	G/G	2,0625	Высокий	67,1
4G/4G	A/C	A/G	1,8125	Высокий	64,3
5G/5G	A/C	A/G	-4,5000	Очень низкий	3,2
5G/5G	A/C	A/A	-2,9375	Низкий	7,8
5G/5G	A/A	A/A	-2,6250	Низкий	9,5
4G/4G	A/A	A/A	-2,6250	Низкий	9,5
5G/4G	A/C	A/A	-1,8125	Низкий	15,3

Для развития ЗРП, ассоциированной с ПЭ, были получены две значимые модели (таблица 5). При этом однолокусная модель *MTRR* A66G для развития ЗРП с клиникой ПЭ показала отсутствие статистической значимости ($p=0,377$), что указывает на недостаточную надежность для клинического применения, включение дополнительных генов-кандидатов и необходимость изучения эпистатических взаимодействий. Далее была получена трехлокусная модель взаимодействия ОНП *MTHFR* C677T + *MTHFR* A1298C + *MTRR* A66G с развитием преэклампсии, в которой были выявлены значительные улучшения по сравнению с однолокусной моделью. Сбалансированная точность модели составила 76,9%, чувствительность – 71,7%, специфичность – 82,1%, ОШ ДИ 95% – 12,16 (3,92–37,70), $p=0,011$.

Наибольшую прогностическую способность показала пятилокусная модель, включающая ассоциацию ОНП *ITGA2* + *SERPINE1* + *MTHFR* C677T + *MTHFR* A1298C + *MTRR* A66G с развитием ЗРП и клиникой преэклампсии (рисунок 3). Сбалансированная точность модели составила 92,5%, чувствительность – 91,6%, специфичность – 93,3%, ОШ ДИ 95% – 65,59 (27,53–155,21), $p < 0,001$.

Таблица 5. Наиболее значимые модели межгенных взаимодействий ОНП генов-маркеров системы гемостаза и фолатного цикла в группе с задержкой роста плода и клиникой преэклампсии

Параметр	1 locus	3 loci	5 loci
Комбинации локусов в наиболее значимых модели	<i>MTRR</i> A66G	<i>MTHFR</i> C677T + <i>MTHFR</i> A1298C + <i>MTRR</i> A66G	<i>ITGA2</i> + <i>SERPINE1</i> + <i>MTHFR</i> C677T + <i>MTHFR</i> A1298C + <i>MTRR</i> A66G
Сбалансированная точность	66,8%	76,9%	92,5%
Чувствительность	82,7%	71,7%	91,6%
Специфичность	50,9%	82,1%	93,3%
Отношение шансов (ОШ, ДИ 95%)	5,07 (1,72-14,99)	12,16 (3,92-37,70)	65,59 (27,53-155,21)
p-value	0,377	0,011	0,001
Воспроизводимость модели	8/10	8/10	10/10
Коэффициент Каппа	0,336	0,538	0,849
Статус значимости	Незначима	Значима	Высокая

Примечание: для 1-локусной модели *MTRR* A66G GMDR-критерий (Sign Test) не достиг значимости ($p=0,377$) при повышенном post-hoc ОШ; это подчеркивает необходимость эпистатических моделей для устойчивой предикции

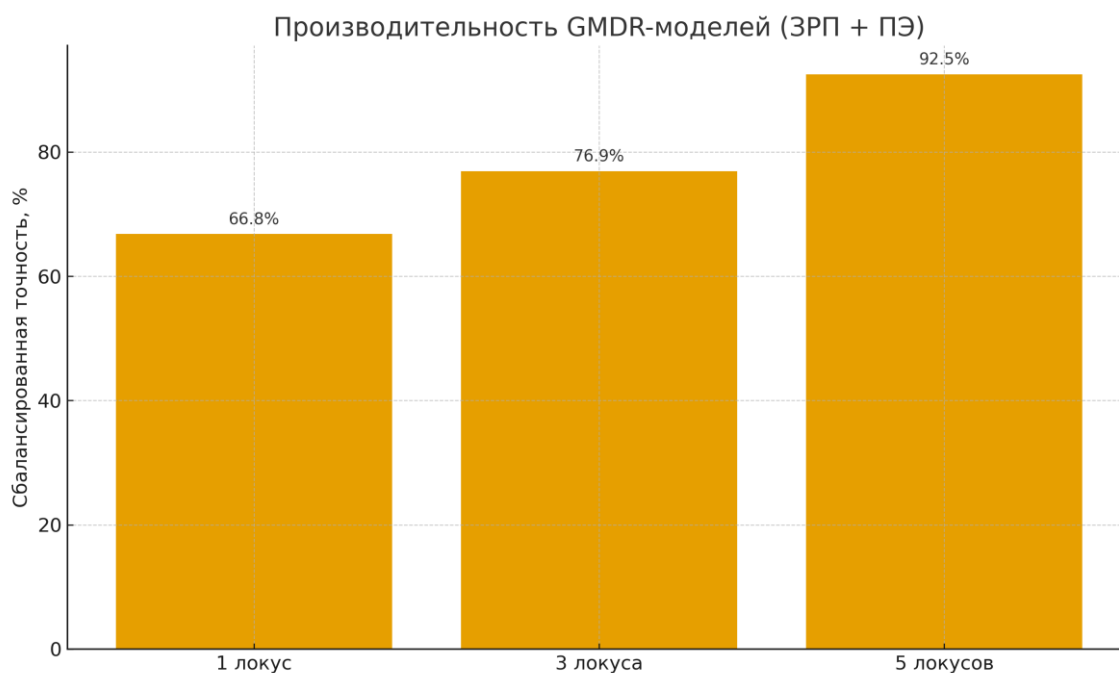


Рисунок 3. Производительность GMDR-моделей для ЗРП + ПЭ (1-, 3-, 5-локусов): сбалансированная точность, %

Ключевой особенностью высокорисковых комбинаций для сочетанного развития ЗРП и преэклампсии является наличие одновременно двух патологических аллелей в генах фолатного цикла (*MTHFR* C677T и A1298C) в комбинации с протромботическими аллелями генов гемостаза (*SERPINE1* 4G, *ITGA2* 807T), что обуславливает развитие системной эндотелиопатии. Генотипические профили низкого риска характеризуются гомозиготным генотипом 5G5G в гене *SERPINE1* в комбинации с определенными аллелями генов фолатного цикла (таблица 6).

Таблица 6. Генотипические профили рисков развития ЗРП с клиникой преэклампсии

<i>ITGA2</i> C807T	<i>SERPINE1</i> 5G(-675)4G	<i>MTHFR</i> C677T	<i>MTHFR</i> A1298C	<i>MTRR</i> A66G	Integral Score	Уровень риска	Вероятность ПЭ, %
C/T	5G/4G	C/T	A/C	A/G	3,8125	Очень высокий	96,2
C/C	5G/4G	C/C	A/C	A/G	3,8125	Очень высокий	96,2
C/C	4G/4G	C/C	A/A	A/G	3,0000	Очень высокий	92,5
C/C	5G/4G	C/C	A/A	A/G	2,1212	Высокий	86,1
C/C	5G/4G	C/C	A/A	G/G	2,0625	Высокий	85,4
C/C	5G/4G	C/T	A/C	G/G	1,8125	Высокий	82,3
C/C	4G/4G	C/T	A/A	A/G	1,8125	Высокий	82,3
C/T	4G/4G	C/C	A/A	A/A	1,2727	Высокий	75,8
C/C	5G/5G	C/C	A/C	A/G	-4,5000	Очень низкий	2,3
C/C	5G/5G	C/C	A/C	A/A	-2,9375	Низкий	5,8
C/T	5G/5G	C/C	A/A	A/A	-2,6250	Низкий	6,5
C/C	5G/5G	C/C	A/A	A/A	-2,6250	Низкий	6,5
C/C	5G/5G	C/T	A/A	A/G	-2,3030	Низкий	7,3
C/T	5G/5G	C/T	A/A	A/A	-2,3030	Низкий	7,3
C/T	4G/4G	C/T	A/A	A/A	-1,7576	Низкий	11,4
C/C	4G/4G	C/C	A/C	A/A	-0,6875	Низкий	18,2

Обсуждение

В контрольной группе для полиморфизмов *SERPINE1* -675 5G>4G и *ITGA2* C807T было отмечено статистически значимое отклонение от равновесия Харди-Вайнберга ($p < 0,01$), что может указывать на возможную стратификацию выборки или наличие технических артефактов генотипирования. Данное обстоятельство требует осторожности при интерпретации ассоциаций, выявленных для этих локусов в рамках одномерного анализа. Однако устойчивость и высокая прогностическая способность многолокусных моделей, включающих полиморфизм *SERPINE1* (воспроизводимость при перекрестной валидации 8–10/10), свидетельствуют в пользу реального вклада данного гена в патогенез плацентарных нарушений. Анализ с коррекцией на множественные сравнения показал, что при использовании критерия FDR ($q < 0,05$) для 12 тестов ассоциации полиморфизмов *SERPINE1* и *MTRR* с развитием патологии сохраняют статистическую значимость. При применении более строгой поправки Бонферрони для 24 парных сравнений ассоциация полиморфизма *SERPINE1* оказалась на границе уровня значимости, в то время как ассоциация полиморфизма *MTRR* A66G с риском развития ЗРП на фоне ПЭ осталась высокодостоверной.

Ген *SERPINE1* кодирует ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) и играет ключевую роль в регуляции фибринолиза и ангиогенеза. Полиморфизм -675 5G>4G в промоторной области гена влияет на его экспрессию, причем аллель 4G ассоциирован с повышенной транскрипционной активностью. Это может приводить к избыточному накоплению PAI-1, нарушению деградации фибрина и ухудшению плацентарной перфузии, что объясняет выявленную ассоциацию с задержкой роста плода [15, 16].

Гены фолатного цикла *MTHFR* и *MTRR* кодируют ферменты, обеспечивающие реметилирование гомоцистеина в метионин. Полиморфизмы *MTHFR* C677T и A1298C, а также *MTRR* A66G приводят к снижению активности соответствующих ферментов и вызывают развитие гипергомоцистеинемии. Повышенный уровень гомоцистеина оказывает прямое токсическое действие на эндотелий, вызывая оксидативный стресс, вазоспазм и чрезмерную активацию механизмов прокоагуляции [17–19].

Ген *ITGA2* кодирует $\alpha 2$ -субъединицу интегрина $\alpha 2\beta 1$, рецептора коллагена на тромбоцитах. Полиморфизм C807T влияет на плотность рецепторов и функциональную активность тромбоцитов, предрасполагая к повышенному тромбообразованию, что может усугублять образование микротромбозов в плацентарном ложе [20].

Проведенное исследование выявило принципиальные различия в характере межгенных взаимодействий в группе изолированной ЗРП и ЗРП в сочетании с ПЭ. Для изолированной ЗРП наиболее значимой оказалась трехлокусная модель (*SERPINE1* + *MTHFR* + *MTRR*), где комбинация нарушений в системе фибринолиза и метаболизма фолатов создает синергический эффект, приводящий к плацентарной недостаточности. В этой модели ключевую роль сыграло сочетание аллелей 4G гена *SERPINE1* и 66G гена *MTRR*, что создает основу для развития плацентарной недостаточности за счет комплексного нарушения фибринолиза и умеренной гипергомоцистеинемии.

Для сочетанного развития ЗРП и ПЭ получен более сложный генетический профиль, описываемый пятилокусной моделью (*ITGA2* + *SERPINE1* + *MTHFR* + *MTRR*). К уже описанным нарушениям добавляется эффект полиморфизма гена *ITGA2*, что свидетельствует о вовлечении дополнительных патогенетических механизмов, связанных с адгезией и агрегацией тромбоцитов. Особенностью этой формы является одновременное наличие двух патологических аллелей в генах фолатного цикла (*MTHFR* C677T и A1298C) в комбинации с протромботическими аллелями генов гемостаза (*SERPINE1* 4G, *ITGA2* 807T), что обуславливает развитие системной эндотелиальной дисфункции.

На молекулярном уровне выявленные эпистатические взаимодействия могут быть обусловлены изменением конформации белковых комплексов или нарушением их функционального взаимодействия при определенных комбинациях аллелей [21]. Комбинация протромботических аллелей (*SERPINE1* 4G, *ITGA2* 807T) с вариантами, вызывающими выраженную гипергомоцистеинемию (*MTHFR* 677T, *MTHFR* 1298C, *MTRR* 66G), создает порочный круг, где гомоцистеин повреждая эндотелий, делает его поверхность протромботической, тем самым потенцируя эффекты полиморфизмов *SERPINE1* и *ITGA2*. Одновременно нарушение плацентарного кровотока на фоне тромбофилии усугубляет ишемию и локальное повреждение тканей.

Важным аспектом является выявленный феномен генетической компенсации, когда эффект аллеля существенно зависит от генетического контекста. Например,

нормальный генотип *MTHFR* 1298AA в комбинации с *MTRR* 66AG и *SERPINE1* 5G4G формирует высокий риск, тогда как с *MTRR* 66AA и *SERPINE1* 4G4G - низкий. Это демонстрирует, что аллель *ITGA2* 807C проявляет протективный эффект только при наличии защитных аллелей в генах фолатного цикла. Биологические механизмы такой компенсации могут включать активацию альтернативных метаболических путей, изменение конформации белковых комплексов и эпигенетическую модуляцию.

Наличие нормальных аллелей в рискованных профилях объясняет неполную пенетрантность патологических вариантов, вариабельность экспрессивности и ограниченную эффективность анализа изолированных полиморфизмов. Этот феномен подтверждает концепцию, когда комбинация генетически нейтральных вариантов приводит к патологии при совместном наследовании.

Наивысшую клиническую ценность для предикции развития ЗРП в сочетании с ПЭ представляет пятилокусная модель, продемонстрировавшая исключительную сбалансированную точность (92,5%), высокую специфичность (93,3%) и значимое ОШ (65,59). Полученные данные подтверждают комплексный характер наследования и важность эпистатических взаимодействий между генами различных физиологических систем в патогенезе плацентарных нарушений.

Заключение

Проведенное исследование демонстрирует различия в генетической архитектуре изолированной задержки роста плода и ассоциированной с преэклампсией. В группе с развитием изолированной ЗРП выявлены эпистатические взаимодействия между полиморфными генами системы фибринолиза (*SERPINE1*) и фолатного цикла (*MTHFR* A1298C, *MTRR* A66G). Наиболее эффективной прогностической моделью для данной патологии оказалась трехлокусная комбинация (*SERPINE1* + *MTHFR* A1298C + *MTRR*), продемонстрировавшая сбалансированную точность 75,3% и высокое ОШ.

В отличие от этого, развитие ЗРП в сочетании с ПЭ характеризовалось более сложным генетическим профилем, вовлекающим комбинацию протромботических полиморфизмов генов гемостаза (*ITGA2*, *SERPINE1*) и нарушений фолатного метаболизма (*MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTRR*). Пятилокусная модель (*ITGA2* + *SERPINE1* + *MTHFR* C677T + *MTHFR* A1298C + *MTRR*) показала исключительную прогностическую способность со сбалансированной точностью 92,5%, что позволяет достоверно идентифицировать пациенток группы высокого риска.

Результаты исследования подтверждают, что риск развития патологии определяется не отдельными аллелями, а их специфическими комбинациями, в том числе включающими и «нормальные» аллели. Это подчеркивает важность учета эпистатических взаимодействий и необходимость комбинированного анализа

полиморфизмов генов гемостаза и фолатного цикла для ранней предикции и стратификации риска развития как изолированной ЗРП, так и ее сочетания с ПЭ.

Выявленные генотипические профили риска позволят перейти от оценки единичных полиморфизмов к анализу их комбинированных эффектов, что открывает новые возможности для стратификации риска и разработки персонализированных подходов к профилактике плацентарных нарушений и преэклампсии. Особый интерес представляет изучение влияния средовых факторов на проявление выявленных эпистатических эффектов, что может стать основой для разработки целенаправленных превентивных стратегий для пациенток с генетическими профилями высокого риска по развитию патологий.

Благодарности

Грант Министерства науки и высшего образования Российской Федерации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» (ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта») (Соглашение от 29 мая 2025 года № 075-15-2025-478), в рамках договора № 1252-06-25/НИР.

Список литературы

1. Benítez M. A., Vargas P. M., Manzanares G. S. Ultrasound and biochemical first trimester markers as predictive factors for intrauterine growth restriction // *Obstetrics & gynecology cases*—review. 2017. 4 (2). 109. DOI: 10.23937/2377-9004/1410109
2. Albu A. R., Anca A. F., Horhoianu V. V., Horhoianu I. A. Predictive factors for intrauterine growth restriction // *Journal of medicine and life*. 2014. 7 (2). 165–171.
3. Parker S. E. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations // *Seminars in perinatology*. 2014. 38 (3). 133–138. DOI: 10.1053/j.semperi.2014.03.004
4. Levine T. A., Grunau R. E., McAuliffe F. M., Pinnamaneni R., Foran A., Alderdice F. A. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review // *Pediatrics*. 2015. 135 (1). 126–141. DOI: 10.1542/peds.2014-1143
5. Kiserud T., Benachi A., Hecher K., Perez R. G., Carvalho J., Piaggio G., Platt L. D. The World Health Organization fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018. 218 (2S). S619–S629. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.010
6. Guerby P., Bujold E. Early detection and prevention of intrauterine growth restriction and its consequences // *JAMA Pediatrics*. 2020. 174 (8). 749–750. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1106
7. Staff A. C. The two-stage placental model of preeclampsia: an update // *Journal of reproductive immunology*. 2019. 134–135. 1–10. DOI: 10.1016/j.jri.2019.07.004
8. Ashraf U. M., Hall D. L., Rawls A. Z., Alexander B. T. Epigenetic processes during preeclampsia and effects on fetal development and chronic health // *Clinical science*. 2021. 135 (19). 2307–2327. DOI: 10.1042/CS20190070
9. Белоцерковцева Л. Д., Телицын Д. П., Коваленко Л. В., Каспарова А. Э., Мордовина И. И. Генетические предикторы ранней и поздней форм преэклампсии.

Патогенетические подходы к лечению преэклампсии // Вестник СурГУ. Медицина. 2019. 4 (42). 79–86. DOI: 10.34822/2304-9448-2019-4-79-86

10. Miller E. C., Wilczek A., Bello N. A., Tom S., Wapner R., Suh Y. Pregnancy, preeclampsia and maternal aging: from epidemiology to functional genomics // Ageing research reviews. 2022. 73. Art. 101535. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101535

11. Khot V., Kale A., Joshi A., Chavan-Gautam P., Joshi S. Expression of genes encoding enzymes involved in the one carbon cycle in rat placenta is determined by maternal micronutrients (folic acid, vitamin B12) and omega-3 fatty acids // BioMed research international. 2014. 613078. DOI: 10.1155/2014/613078

12. Meena S., Gaikwad H.S., Nath B. Plasma homocysteine, folic acid and vitamin B12 in abruptio placentae: a cross-sectional study of their role and feto-maternal outcome // Cureus. 2023. 15 (3). e35664. DOI: 10.7759/cureus.35664

13. Efremova O., Ponomarenko I., Churnosov M. Role of intergenic interactions among folate cycle genes in the development of fetal growth retardation // Reproductive and developmental medicine. 2023. 7 (1). 32–37. DOI: 10.1097/RD9.0000000000000013

14. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода): клинические рекомендации: утверждены Министерством здравоохранения РФ. Москва, 2022. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-nedostatochnyi-rost-ploda-trebuishchii-predostavleniya-meditsinskoi-pomoshchi/?ysclid=mjclpk2q2587582319> (Дата обращения: 10.04.2025).

15. Zhai J., Li Z., Zhou Y., Yang X. The role of plasminogen activator inhibitor-1 in gynecological and obstetrical diseases: an update review // Journal of reproductive immunology. 2022. 150. 103490. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103490

16. Bates S. M., Rajasekhar A., Middeldorp S., McLintock C., Rodger M. A., James A. H., Vazquez S. R., Greer I. A., Riva J. J., Bhatt M., Schwab N., Barrett D., LaHaye A., Rochwerf B. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy // Blood advances. 2018. 2 (22). 3317–3359. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024802

17. Seremak-Mrozikiewicz A., Bogacz A., Deka-Pawlik D., Klejewski A., Wolski H., Drews K., Karasiewicz M., Czerny B. The polymorphisms of methionine synthase (MTR) and methionine synthase reductase (MTRR) genes in pathogenesis of preeclampsia // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. 2017. 30 (20). 2498–2504. DOI: 10.1080/14767058.2016.1253060

18. Буштырева И. О., Кузнецова Н. Б., Пелогейна Е. И. Роль генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушением фолатного цикла и риском развития тромбофилии, в генезе ретрохориальной гематомы в I триместре беременности // Современные технологии в медицине. 2015. 7 (3). 84–89.

19. Ebrahimi A., Hosseinzadeh Colagar A., Karimian M. Association of Human Methionine Synthase-A2756G transition with prostate cancer: a case-control study and in silico analysis // Acta Medica Iranica. 2017. 55 (5). 297–303.

20. Крючкова Н. М., Никулина С. Ю., Чернова А. А., Максимов В. Н. Ассоциация полиморфизмов генов FGA, ITGA2, PAI-1 с развитием тромбоэмболии легочной артерии // Российский кардиологический журнал. 2023. 28 (10). 5507. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5507

References

1. Benítez M. A., Vargas P. M., Manzanares G. S. Ultrasound and biochemical first trimester markers as predictive factors for intrauterine growth restriction // *Obstetrics & gynecology cases*—review. 2017. 4 (2). 109. DOI: 10.23937/2377-9004/1410109
2. Albu A. R., Anca A. F., Horhoianu V. V., Horhoianu I. A. Predictive factors for intrauterine growth restriction // *Journal of medicine and life*. 2014. 7 (2). 165–171.
3. Parker S. E. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations // *Seminars in perinatology*. 2014. 38 (3). 133–138. DOI: 10.1053/j.semperi.2014.03.004
4. Levine T. A., Grunau R. E., McAuliffe F. M., Pinnamaneni R., Foran A., Alderdice F. A. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review // *Pediatrics*. 2015. 135 (1). 126–141. DOI: 10.1542/peds.2014-1143
5. Kiserud T., Benachi A., Hecher K., Perez R. G., Carvalho J., Piaggio G., Platt L. D. The World Health Organization fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018. 218 (2S). S619–S629. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.010
6. Guerby P., Bujold E. Early detection and prevention of intrauterine growth restriction and its consequences // *JAMA Pediatrics*. 2020. 174 (8). 749–750. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1106
7. Staff A. C. The two-stage placental model of preeclampsia: an update // *Journal of reproductive immunology*. 2019. 134–135. 1–10. DOI: 10.1016/j.jri.2019.07.004
8. Ashraf U. M., Hall D. L., Rawls A. Z., Alexander B. T. Epigenetic processes during preeclampsia and effects on fetal development and chronic health // *Clinical science*. 2021. 135 (19). 2307–2327. DOI: 10.1042/CS20190070
9. Belotserkovtseva L. D., Telitsyn D. P., Kovalenko L. V., Kasparova A. E., Mordovina I. I. Genetic predictors of early- and late-onset preeclampsia. Pathogenetic approaches to the treatment of preeclampsia // *Vestnik of Surgut State University. Medicine*. 2019. 4 (42). 79–86. DOI: 10.34822/2304-9448-2019-4-79-86 (In Russian).
10. Miller E. C., Wilczek A., Bello N. A., Tom S., Wapner R., Suh Y. Pregnancy, preeclampsia and maternal aging: from epidemiology to functional genomics // *Ageing research reviews*. 2022. 73. 101535. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101535
11. Khot V., Kale A., Joshi A., Chavan-Gautam P., Joshi S. Expression of genes encoding enzymes involved in the one carbon cycle in rat placenta is determined by maternal micronutrients (folic acid, vitamin B12) and omega-3 fatty acids // *BioMed research international*. 2014. 613078. DOI: 10.1155/2014/613078
12. Meena S., Gaikwad H. S., Nath B. Plasma homocysteine, folic acid and vitamin B12 in abruptio placentae: a cross-sectional study of their role and feto-maternal outcome // *Cureus*. 2023. 15 (3). e35664. DOI: 10.7759/cureus.35664
13. Efremova O., Ponomarenko I., Churnosov M. Role of intergenic interactions among folate cycle genes in the development of fetal growth retardation // *Reproductive and Developmental Medicine*. 2023. 7 (1). 32–37. DOI: 10.1097/RD9.0000000000000013
14. Fetal growth restriction requiring medical care for the mother (fetal growth restriction): Clinical guidelines approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2022. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-nedostatochnyi-rost-ploda-trebuushchii-predostavleniya-meditsinskoi-pomoshchi/> (Accessed: 10.04.2025.) (In Russian).

15. Zhai J., Li Z., Zhou Y., Yang X. The role of plasminogen activator inhibitor-1 in gynecological and obstetrical diseases: an update review // Journal of reproductive immunology. 2022. 150. 103490. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103490
16. Bates S. M., Rajasekhar A., Middeldorp S., McLintock C., Rodger M. A., James A. H., Vazquez S. R., Greer I. A., Riva J. J., Bhatt M., Schwab N., Barrett D., LaHaye A., Rochwerg B. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy // Blood advances. 2018. 2 (22). 3317–3359. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024802
17. Seremak-Mrozikiewicz A., Bogacz A., Deka-Pawlik D., Klejewski A., Wolski H., Drews K., Karasiewicz M., Czerny B. The polymorphisms of methionine synthase (MTR) and methionine synthase reductase (MTRR) genes in pathogenesis of preeclampsia // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. 2017. 30 (20). 2498–2504. DOI: 10.1080/14767058.2016.1253060
18. Bushtyeva I. O., Kuznetsova N. B., Pelogeyna E. I. The role of genetic polymorphisms associated with folate cycle disorders and the risk of thrombophilia in the genesis of retrochorial hematoma in the first trimester of pregnancy // Modern technologies in medicine. 2015. 7 (3). 84–89 (In Russian).
19. Ebrahimi A., Hosseinzadeh Colagar A., Karimian M. Association of Human Methionine Synthase-A2756G transition with prostate cancer: a case-control study and in silico analysis // Acta Medica Iranica. 2017. 55 (5). 297–303.
20. Kryuchkova N. M., Nikulina S. Yu., Chernova A. A., Maksimov V. N. Association of FGA, ITGA2, and PAI-1 gene polymorphisms with the development of pulmonary embolism // Russian journal of cardiology. 2023. 28 (10). 5507. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5507 (In Russian).

Информация об авторах

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Сургутский государственный университет; президент, Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства (Сургут, Россия), ORCID: 0000-0001-6995-4863, glav@surgut-kpc.ru

Коваленко Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, директор Медицинского института, Сургутский государственный университет (Сургут, Россия), ORCID: 0000-0002-0918-7129, lvkhome@yandex.ru

Мордовина Инна Игоревна – кандидат медицинских наук, доцент, Сургутский государственный университет (Сургут, Россия), ORCID: 0000-0003-4415-7897, mordovina_ii@surgu.ru

Синюкова Татьяна Александровна – старший преподаватель, Сургутский государственный университет (Сургут, Россия), ORCID: 0000-0001-6079-8841, proles@bk.ru

Кудринских Ирина Алексеевна – преподаватель, Сургутский государственный университет; врач акушер-гинеколог, Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства (Сургут, Россия), ORCID: 0000-0002-4396-4606, irischka-kudrs@mail.ru