



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-5

УДК 575.16

Поиск ассоциаций генов-кандидатов, дифференциально экспрессирующихся в плаценте, с риском развития плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода

Е.А. Решетников 

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация
Автор для переписки: Е.А. Решетников (reshetnikov@bsu.edu.ru)

Резюме

Актуальность: Плацентарная недостаточность (ПН) – одно из осложнений беременности, часто приводящее к развитию синдрома задержки роста плода (СЗРП). СЗРП определяется как патологическое торможение внутриутробного роста плода и неспособность его достичь своего потенциала роста. **Цель исследования:** Изучить ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов-кандидатов, дифференциально экспрессирующихся в плаценте, с риском развития плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода. **Материалы и методы:** Выборку исследования составили 273 беременных с плацентарной недостаточностью с синдромом задержки роста плода и 631 женщина с физиологической беременностью. Всем женщинам проведено типирование десяти однонуклеотидных полиморфизмов пяти генов, дифференциально экспрессирующихся в плаценте (*HK2*, *BCL6*, *NDRG1*, *ENG*, *RDH13*). Анализ ассоциаций полиморфных маркеров с развитием ПН с СЗРП оценивали с помощью логистического регрессионного анализа в рамках аддитивной, доминантной и рецессивной генетических моделей. **Результаты:** Аллель А rs10496196 *HK2* ассоциирован с развитием плацентарной недостаточности с СЗРП в рамках аддитивной (OR=1,40, 95%CI 1,05-1,87, p=0,024), и доминантной (OR=1,44, 95%CI 1,04-2,0, p=0,03) моделей взаимодействия аллелей. Кроме того данный полиморфный локус связан с уровнем транскрипции 5 генов (*HK2*, *POLE4*, *AC104135,2*, *AC104135,3*, *AC104135,4*) в различных органах и тканях (pFDR≤0,05) и с уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта гена *MTHFD2* в крови и гена *POLE4* в коже (pFDR≤0,05). **Заключение:** Аллель А rs10496196 *HK2* является фактором риска развития плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода у беременных Центрально-Черноземного региона России.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность; синдром задержки роста плода; полиморфизм; гексокиназа 2

Для цитирования: Решетников ЕА. 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):338-349. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-5

Study of associations of candidate genes differentially expressed in the placenta with the development of placental insufficiency with fetal growth restriction

Evgeny A. Reshetnikov 

Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Corresponding author: Evgeny A. Reshetnikov (reshetnikov@bsu.edu.ru)

Abstract

Background: Placental insufficiency (PI) is a key feature of pregnancies with fetal growth restriction (FGR). FGR is defined as pathological inhibition of intrauterine growth of the fetus and its inability to reach its growth potential. **The aim of the study:** To study the associations of single nucleotide polymorphisms of candidate genes, differentially expressed in the placenta, with the development of placental insufficiency with fetal growth retardation syndrome. **Materials and methods:** The study group included 273 pregnant women with placental insufficiency and growth retardation syndrome and 631 women with physiological pregnancy. All women underwent typing of ten single nucleotide polymorphisms of five genes differentially expressed in the placenta (*HK2*, *BCL6*, *NDRG1*, *ENG*, *RDH13*). The analysis of associations of polymorphic markers with the development of PI with FGR allows the use of logistic regression analysis in the framework of additive, dominant and recessive genetic models. **Results:** Allele A rs10496196 *HK2* is associated with the development of placental insufficiency with FGR within the additive (OR = 1.40, 95% CI 1.05-1.87, $p = 0.024$) and dominant (OR = 1.44, 95% CI 1.04-2.0, $p = 0.03$) models of the interaction of alleles. In addition, this polymorphic locus is associated with the level of transcription of 5 genes (*HK2*, *POLE4*, *AC104135.2*, *AC104135.3*, *AC104135.4*) in various organs and tissues ($p_{FDR} \leq 0.05$), as well as with the level of alternative splicing of the *MTHFD2* gene transcript in blood and the *POLE4* gene in skin ($p_{FDR} \leq 0.05$). **Conclusion:** Allele A rs10496196 *HK2* is a risk factor for the development of placental insufficiency with fetal growth retardation syndrome in pregnant women in the Central Black Earth Region of Russia.

Keywords: placental insufficiency; fetal growth restriction; polymorphism; hexokinase 2

For citation: Reshetnikov EA. Study of associations of candidate genes differentially expressing in the placenta with the development of placental insufficiency with fetal growth restriction. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(3):338-349. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-5

Введение. Плацентарная недостаточность (ПН) – синдром, связанный с морфофункциональными изменениями в плаценте и нарушениями компенсаторно-приспособительных механизмов, обеспечивающих функциональную полноценность органа. ПН – результат сложной реакции плода и плаценты на различные патологические состояния материнского организма, проявляющийся комплексом нарушений транспортной, трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты, лежащих в основе патологии плода и новорожденного [1].

Плацентарная недостаточность является причиной таких нарушений беременности, как преэклампсия и синдром задержки роста плода (СЗРП) [2, 3]. СЗРП определяется как патологическое торможение внутриутробного роста плода и неспособность его достичь своего потенциала роста, при котором размеры плода ниже 10-го перцентиля для данного гестационного возраста [4].

Перинатальная смертность среди женщин с плацентарной недостаточностью составляет среди доношенных новорожденных 10.3%, среди недоношенных – 49% [5]. В 60% случаев плацентарная недостаточность приводит к развитию СЗРП, который занимает третье место в структуре причин перинатальной заболеваемости [5].

Плацентарная недостаточность с СЗРП является гетерогенным осложнением беременности и включает широкий спектр как средовых, так и генетических факторов риска [3, 6].

Так как плацента принимает непосредственное участие в развитии плода путем обеспечения транспорта различных веществ, иммунной защиты и нейроэндокринных функций, логичным является изучение экспрессии генов плацентарной ткани, влияющих на вес и рост плода, и

развитие таких нарушений беременности, как плацентарная недостаточность с синдромом задержки роста плода.

Проведенные исследования транскриптома плаценты у беременных с СЗРП выявляют различия в экспрессии генов по всему геному. Процессы, связанные с изменением экспрессии плацентарных генов, включают: ангиогенез, иммунные реакции, энергетический обмен и регуляцию роста [7-13].

Ассоциативные исследования по изучению генетических факторов развития плацентарной недостаточности с СЗРП, проведенные в России, связаны с оценкой полиморфизмов генов фолатного цикла, факторов коагуляции, липидного обмена и газового гомеостаза [14-17].

В зарубежных исследованиях количество работ, посвященных изучению генетических аспектов плацентарной недостаточности с СЗРП не так обширно, и, в основном, затрагивает оценку патогенетической значимости полиморфизмов генов фолатного цикла [18-20], системы гемостаза [18, 21], главного комплекса гистосовместимости [22], провоспалительных цитокинов [23].

Цель исследования. Изучить ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов-кандидатов, дифференциально экспрессирующихся в плаценте, с риском развития плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода.

Материалы и методы исследования. Группу исследования составили 273 беременных с развитием плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода и 631 женщина с физиологической беременностью.

Группу исследования составили женщины русской национальности без родственных связей, родившиеся и проживающие на территории Центрального Черноземья РФ.

Клинико-лабораторное обследование беременных проводилось на базе перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа.

Все женщины подписали информированное согласие до начала участия в данном исследовании.

Исследуемые параметры включали: возраст, сведения о месте рождения, жительства, антропометрические данные (вес, индекс массы тела, рост, масса тела при рождении).

Средний возраст женщин с плацентарной недостаточностью с СЗРП составил $27,18 \pm 4,84$ лет, в группе контроля – $26,57 \pm 4,94$ лет ($p < 0,05$). Значение ИМТ в группе женщин с плацентарной недостаточностью с СЗРП составило $23,40 \pm 4,31$ кг/м², в группе контроля $23,40 \pm 3,47$ кг/м² ($p > 0,05$).

При формировании выборки были определены критерии исключения: наличие патологии матки (фибромиома матки, аномалии развития внутренних половых органов), осложнения беременности (инсенсбилизация по резус фактору, аномалии расположения и прикрепления плаценты), плодовые причины (врожденные пороки развития, генетические болезни), многоплодная беременность.

Диагностика СЗРП проводилась, основываясь на клинических данных, которые подтверждались данными ультразвуковой фетометрии (определялся бипариетальный размер головки плода, окружность грудной клетки и живота, длина плечевой и бедренной костей (аппарат TOSHIBA XARIO SSA-660A)) [24]. Фетометрические показатели, полученные при ультразвуковом исследовании сравнивались с номограммами F. Hadlock и гестационным сроком, что позволяло подтвердить наличие СЗРП, его степень выраженности и форму [24].

Кровь для исследования (5 мл) была взята из локтевой вены каждого участника в пластиковую пробирку (Vacutainer®), содержащую 0,5 М раствор ЭДТА

(pH = 8,0). Геномная ДНК была выделена из лейкоцитарной массы с использованием стандартного фенол-хлороформного метода и затем проверена на качество с помощью спектрофотометра Nanodrop 2000 (Thermo Scientific, Inc.).

Всем женщинам проводилось типирование 10 однонуклеотидных полиморфизмов генов, дифференциально экспрессирующихся в плаценте: гексокиназы 2 (rs10496196 *HK2*), белка цинковых пальцев 51 (rs3821817 *BCL6* и rs3774298 *BCL6*), цитоплазматического белка суперсемейства гидролаз (rs11545664 *NDRG1*, rs2227262 *NDRG1*, rs2977559 *NDRG1*, rs3802252 *NDRG1*), эндоглина (rs12609771 *ENG*), ретинолдегидрогеназы 13 (rs1671215 *RDH13* и rs1654439 *RDH13*). Данные полиморфные локусы были включены в исследование, так как имеют значимый регуляторный потенциал и оказывают значимое влияние на экспрессию генов [25]. Регуляторный потенциал изучаемых полиморфизмов и влияние их на экспрессию генов оценивали с использованием следующих онлайн-инструментов: HaploReg (v4.1) (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>), Genotype-Tissue Expression (GTEx) GTExportal (<http://www.gtexportal.org/>). Анализ ассоциаций изученных полиморфных локусов с уровнем транскрипции генов осуществлялся с помощью методики, представленной в исследовании [26].

Ассоциации полиморфных локусов с риском развития плацентарной недостаточности с СЗРП оценивали с помощью лог-линейного регрессионного анализа в рамках трех основных генетических моделей (аддитивной, рецессивной и доминантной) с учетом коррекции на ковариаты: возраст, индекс массы тела, количество искусственных абортов в анамнезе, наличие артериальной гипертензии в анамнезе, наличие преэклампсии в анамнезе, наличие плацентарной недостаточности с СЗРП в анамнезе).

Результаты и их обсуждение. Результаты популяционно-генетического анализа распределения генотипов в исследуемых группах беременных представлены в таблице 1. По всем рассмотренным десяти локусам генов-кандидатов наблюдаемая гетерозиготность (H_o) соответствует теоретически ожидаемой гетерозиготности (H_e) (эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0,05$)).

Результаты исследований по поиску ассоциаций полиморфизмов генов, дифференциально экспрессирующихся в плаценте, с риском развития плацентарной недостаточности с СЗРП представлены в таблице 2.

Установлено, что аллель A rs10496196 *HK2* ассоциирован с развитием плацентарной недостаточности с СЗРП в рамках аддитивной ($OR=1,40$, $95\%CI$ 1,05-1,87, $p=0,024$), и доминантной ($OR=1,44$, $95\%CI$ 1,04-2,0, $p=0,03$) моделей взаимодействия аллелей.

На следующем этапе работы с помощью программного обеспечения HaploReg (v4.1) были оценены регуляторные эффекты локуса rs10496196 *HK2*, ассоциированного с риском развития плацентарной недостаточности с СЗРП.

Данный анализ показал, что изученный полиморфный маркер находится в регионе модифицированных гистонов, маркирующих промоторы ($H3K4me3$, $H3K27ac$) и энхансеры ($H3K4me1$, $H3K9ac$) в различных культурах клеток, тканях и органах; расположен в области гиперчувствительности к ДНКазе-1 в 19 клеточных культурах и тканях; находится в области регуляторного мотива ДНК, взаимодействующего с регуляторными белками CFOS, CJUN, STAT3. Также данный полиморфизм локализован в регионе регуляторных мотивов ДНК, определяющих взаимодействие с факторами транскрипции Ets, Nrf-2, TATA. При этом аллель A, являющийся фактором риска в

развитии плацентарной недостаточности с СЗРП, понижает аффинность к трем рассматриваемым факторам транскрипции (разница между LOD коэффициентами альтернативного и референсного аллелей для факторов транскрипции Ets и Nrf-2 составляют -12, для фактора транскрипции TATA – -11,7).

При помощи проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) (<http://www.gtexportal.org/>) установлено значимое eQTL значение полиморфного локуса rs10496196 *HK2* (таблица 3). Данный полиморфизм ассоциирован с уровнем транскрипции 5 генов (*HK2*, *POLE4*, *AC104135,2*, *AC104135,3*, *AC104135,4*) в различных органах и тканях ($pFDR \leq 0,05$). Также изученный полиморфизм связан с уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта гена *MTHFD2* в крови (интрон ID: 74211866:74214079:clu_38697, $\beta = -0,31$, $p = 0,0000026$, $pFDR \leq 0,05$) и гена *POLE4* в коже (интрон ID: 74959425:74960105:clu_48974, $\beta = -0,36$, $p = 0,000028$, $pFDR \leq 0,05$).

Таким образом, в нашем исследовании выявлена ассоциация полиморфизма rs10496196 *HK2* с развитием плацентарной недостаточности с СЗРП, установлены значимые регуляторные эффекты данного полиморфного маркера.

Согласно литературным данным гексокиназы – группа ферментов, которые катализируют первую ферментативную реакцию гликолиза – АТФ-зависимое фосфорилирование глюкозы до глюкозо-6-фосфата [27]. В тканях животных описано четыре изофермента гексокиназ, кодируемых соответствующими генами – *HK1*, *HK2*, *HK3*, *HK4* [28].

В работе, проведенной Hong с соавт. [29] было показано, что *HK2*, также стимулирует поглощение глюкозы и выработку лактата стромальными клетками эндометрия человека. При этом пониженная экспрессия *HK2* ингибировала пролиферацию и дифференцировку стромальных клеток эндометрия, подавляя гликолиз и нарушая децидуализацию.

Таблица 1

Популяционно-генетический анализ распределения полиморфных локусов генов-кандидатов у беременных с синдромом задержки роста плода и в группе контроля

Table 1

Population-genetic analysis of the distribution of polymorphic loci of candidate genes in pregnant women with fetal growth restriction and in the control group

Ген	Полиморфизм	Выборка	Редкий аллель (A ₁)	Частый аллель (A ₂)	Генотипы (A ₁ A ₁ /A ₁ A ₂ /A ₂ A ₂)	H ₀	H _e	P _{HWE}
HK2	rs10496196	Беременные с СЗРП	A	C	10/98/165	0,359	0,3388	0,3764
		Группа контроля	A	C	12/194/424	0,3079	0,2862	0,06915
BCL6	rs3821817	Беременные с СЗРП	G	C	14/93/160	0,3483	0,3505	0,863
		Группа контроля	G	C	31/202/394	0,3222	0,3324	0,4704
BCL6	rs3774298	Беременные с СЗРП	C	T	37/123/113	0,4505	0,4612	0,6951
		Группа контроля	C	T	72/294/264	0,4667	0,4536	0,5385
NDRG1	rs2977559	Беременные с СЗРП	A	G	63/122/87	0,4485	0,4961	0,1133
		Группа контроля	A	G	103/315/210	0,5016	0,4855	0,4593
NDRG	rs2227262	Беременные с СЗРП	T	C	13/69/190	0,2537	0,2883	0,05649
		Группа контроля	T	C	21/194/413	0,3089	0,3052	0,8959
NDRG1	rs3802252	Беременные с СЗРП	T	C	49/134/90	0,4908	0,4887	1,0
		Группа контроля	T	C	111/321/198	0,5095	0,4905	0,3715
NDRG1	rs11545664	Беременные с СЗРП	A	G	5/49/219	0,1795	0,1928	0,2191
		Группа контроля	A	G	8/139/484	0,2203	0,2155	0,7122
ENG	rs12609771	Беременные с СЗРП	C	A	5/48/220	0,1758	0,1899	0,2037
		Группа контроля	C	A	6/146/479	0,2314	0,219	0,2024
RDH13	rs1671215	Беременные с СЗРП	C	A	17/102/152	0,3764	0,3759	1,0
		Группа контроля	C	A	53/246/331	0,3905	0,4026	0,4304
RDH13	rs1654439	Беременные с СЗРП	T	G	4/54/214	0,1985	0,202	0,7623
		Группа контроля	T	G	14/135/480	0,2146	0,2256	0,2166

Примечание: H₀ – наблюдаемая гетерозиготность; H_e – ожидаемая гетерозиготность.

Note: H₀ – the observed heterozygosity; H_e – the expected heterozygosity.

Таблица 2

Ассоциации 25 однонуклеотидных полиморфизмов генов, дифференциально экспрессирующихся в плаценте, с формированием плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода

Table 2

Associations of the 10 SNPs with the risk of placental insufficiency with fetal growth restriction

Chr	Ген	SNP	n	Аддитивная модель				Доминантная модель				Рецессивная модель			
				OR	95%CI		P	OR	95%CI		P	OR	95%CI		P
					L95	U95			L95	U95			L95	U95	
2	<i>HK2</i>	rs10496196	903	1,40	1,05	1,87	0,024	1,44	1,04	2,00	0,030	1,69	0,64	4,42	0,287
3	<i>BCL6</i>	rs3821817	894	1,22	0,93	1,60	0,148	1,36	0,98	1,89	0,067	0,93	0,43	1,98	0,843
3	<i>BCL6</i>	rs3774298	903	1,06	0,83	1,35	0,633	1,01	0,73	1,39	0,961	1,25	0,77	2,02	0,362
8	<i>NDRG1</i>	rs2977559	900	1,07	0,85	1,35	0,543	0,98	0,70	1,38	0,908	1,29	0,86	1,92	0,217
8	<i>NDRG1</i>	rs2227262	900	0,97	0,72	1,29	0,826	0,87	0,61	1,23	0,420	1,71	0,78	3,72	0,177
8	<i>NDRG1</i>	rs12678229	901	1,14	0,90	1,45	0,267	1,19	0,83	1,69	0,345	1,20	0,79	1,82	0,404
8	<i>NDRG1</i>	rs3802252	903	0,91	0,72	1,15	0,417	0,88	0,63	1,24	0,461	0,88	0,58	1,35	0,569
9	<i>ENG</i>	rs11545664	904	0,90	0,63	1,28	0,559	0,84	0,57	1,24	0,382	1,66	0,49	5,69	0,417
19	<i>RDH13</i>	rs1671215	901	0,81	0,63	1,05	0,115	0,77	0,56	1,07	0,115	0,77	0,41	1,44	0,416
19	<i>RDH13</i>	rs1654439	901	0,77	0,54	1,10	0,148	0,75	0,50	1,11	0,144	0,71	0,21	2,41	0,586

Примечание: результаты получены с учетом коррекции на ковариаты; выделены статистически значимые результаты с учетом адаптивного пермутационного теста (1000 пермутаций); p – уровень значимости; OR – отношение шансов; 95%CI – 95% доверительный интервал; L95 – нижняя граница 95% доверительного интервала; U95 – верхняя граница 95% доверительного интервала.

Note: all results were obtained after adjustment for covariates; statistically significant values after adjustment by the adaptive permutation test (1000 permutations); OR – odds ratio; 95%CI – 95% confidence interval; L95 – lower limit of the 95% confidence interval; U95 – upper limit of the 95% confidence interval; p – level of significance.

Таблица 3

Ассоциации полиморфного маркера rs10496196 *HK2* с уровнем экспрессии генов (*cis*-eQTL) в различных органах и тканях

Table 3

The *cis*-eQTL effect of the rs10496196 *HK2* in various tissues according to the Genotype-Tissue Expression (GTEx).*

Экспрессируемый ген	Референсный аллель	Альтернативный аллель)	β	p	Орган/ткань
<i>HK2</i>	C	A	0,25	6,8e-8	Adipose - Visceral (Omentum)
<i>POLE4</i>	C	A	-0,23	0,0000014	Artery - Aorta
<i>POLE4</i>	C	A	-0,27	0,0000036	Cells - Transformed fibroblasts
<i>AC104135,3</i>	C	A	-0,45	0,0000041	Artery - Tibial
<i>AC104135,4</i>	C	A	-0,43	0,0000060	Artery - Tibial
<i>AC104135,2</i>	C	A	-0,42	0,0000062	Artery - Tibial
<i>AC104135,3</i>	C	A	-0,45	0,000015	Esophagus - Muscularis
<i>AC104135,2</i>	C	A	-0,36	0,000018	Muscle - Skeletal
<i>AC104135,3</i>	C	A	-0,44	0,000021	Nerve - Tibial
<i>AC104135,4</i>	C	A	-0,41	0,000032	Esophagus - Muscularis

Примечание: использованы данные проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx), представленные в программе GTExportal (Release V8) (<http://www.gtexportal.org/>); представлены результаты с уровнем значимости $p < 8,0 \cdot 10^{-5}$, $FDR \leq 0,05$.

Note: the data were used of the Genotype-Tissue Expression (GTEx) project, presented in the GTExportal program (Release V8) (<http://www.gtexportal.org/>); the results are presented with a level of significance $p < 8,0 \cdot 10^{-5}$, $FDR \leq 0,05$.

Другие исследователи не оценивали роль полиморфизма rs10496196 *HK2* в развитии ПН с СЗРП. Лишь в некоторых работах изучалась связь данного гена с развитием преэклампсии [29, 31].

Заключение. Аллель А rs10496196 *HK2* является фактором риска развития плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода в рамках аддитивной (OR=1,40, 95%CI 1,05-1,87, p=0,024), и доминантной (OR=1,44, 95%CI 1,04-2,0, p=0,03) моделей взаимодействия аллелей у беременных Центрально-Черноземного региона России.

Информация о финансировании

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для ведущих научных школ Российской Федерации (проект НШ-2609.2020.7).

Financial support

The study was supported by the grant of the Russian Federation President (NS-2609.2020.7).

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Стрижаков АН, Игнатко ИВ, Тимохина ЕВ, и др. Синдром задержки роста плода. Патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Reshetnikov EA, Golovchenko OV, Bezmenova IN, et al. The study of the role of maternal and fetal risk factors in the development of placental insufficiency. *Drug Invention Today*. 2019;11(3):750-752.
3. Головченко ОВ. Молекулярно-генетические детерминанты преэклампсии. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):139-149. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11>
4. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, et al. Intrauterine restriction (IUGR). *Journal of Per-*

inatal Medicine. 2008;36(4):277-281. DOI: <https://doi.org/10.1515/JPM.2008.050>

5. Динер НМ, Узлова ТВ, Кирсанов МС. Хроническая плацентарная недостаточность: вопросы диагностики и акушерской тактики. Вестник уральской медицинской академической науки. 2016;3:5-13. DOI: <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2016-15-3-5-13>

6. Reshetnikov EA, Orlova VS, Batlutskaia IV, et al. The Level of Fibrinogen and Gene Polymorphism in Pregnant Women with Placental Insufficiency. *Helix*. 2018;8(4):3491-3494. DOI: <https://doi.org/10.29042/2018-3491-3494>

7. Demetriou C, Abu-Amero S, Thomas AC, et al. Paternally expressed, imprinted insulin-like growth factor-2 in chorionic villi correlates significantly with birth weight. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e85454. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085454>

8. Moore GE, Ishida M, Demetriou C, et al. The role and interaction of imprinted genes in human fetal growth. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2015;370(1663):20140074. DOI: <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0074>

9. Poidatz D, Dos Santos E, Duval F, et al. Involvement of estrogen-related receptor- γ and mitochondrial content in intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Fertility and Sterility*. 2015;104(2):483-490. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.05.005>

10. Deysenroth MA, Peng S, Hao K, et al. Whole-transcriptome analysis delineates the human placenta gene network and its associations with fetal growth. *BMC Genomics*. 2017;18:520. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12864-017-3878-0>

11. Deysenroth MA, Li Q, Lacasaña M, et al. Expression of placental regulatory genes is associated with fetal growth. *Journal of Perinatal Medicine*. 2017;45(7):887-893. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0064>

12. Huang X, Anderle P, Hostettler L, et al. Identification of placental nutrient transporters associated with intrauterine growth restriction and pre-eclampsia. *BMC Genomics*. 2018;19:173. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12864-018-4518-z>

13. Jones R, Peña J, Mystal E, et al. Mitochondrial and glycolysis-regulatory gene expression profiles are associated with intrauterine growth restriction. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2018;25:1-10. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1518419>

14. Щербина НА, Макаренко МВ, Кузьмина ИЮ. Роль фетальных наследственных тромбофилий в развитии различных форм синдрома задержки роста плода. Клиническая Медицина Казахстана. 2014;4(34):49-53.
15. Ажибеков СА, Путилова НВ, Третьякова ТБ, и др. Роль генетически детерминированных особенностей энергетического обмена в формировании плацентарной недостаточности с исходом в синдром задержки роста плода. Акушерство и гинекология. 2016;11:11-15. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.11.11-5>
16. 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. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2017;43(7):1139-1144. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.13329>
17. Ажибеков СА, Путилова НВ, Третьякова ТБ, и др. Влияние генетически детерминированного нарушения энергетического обмена на метаболизм липидов и газовый гомеостаз крови при беременности, осложненной синдромом задержки роста плода. Проблемы репродукции. 2018;24(1):71-76. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro201824171-76>
18. Coriu L, Copaciu E, Tulbure D, et al. Inherited thrombophilia in pregnant women with intrauterine growth restriction. Maedica (Buchar). 2014;9(4):351-355.
19. Lorenc A, Seremak-Mrozikiewicz A, Barlik M, et al. The role of 401A>G polymorphism of methylenetetrahydrofolate dehydrogenase gene (MTHFD1) in fetal hypotrophy. Ginekologia Polska. 2014;85(7):494-499. DOI: <https://doi.org/10.17772/gp/1759>
20. Livrinova V, Lega MH, Dimcheva AH, et al. Factor V Leiden, prothrombin and MTHFR mutation in patients with preeclampsia, intrauterine growth restriction and placental abruption. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2015;3(4):590-594. DOI: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2015.099>
21. Souza PC, Alves JA, Maia SM, et al. The 4G/4G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene as an independent risk factor for placental insufficiency, which triggers fetal hemodynamic centralization. Ceska Gynecologie. 2015;80(1):74-79.
22. Mandò C, Pileri P, Mazzocco MI, et al. Maternal and fetal HLA-G 14 bp gene polymorphism in pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, intrauterine growth restricted and normal pregnancies. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2016;29(9):1509-1514. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1052398>
23. Kaluba-Skotarczak A, Magiolda J, Romała A, et al. Importance of polymorphic variants of Tumour Necrosis Factor – α gene in the etiology of Intrauterine Growth Restriction. Ginekologia Polska. 2018;89(3):160-168. DOI: <https://doi.org/10.5603/GP.a2018.002>
24. Медведев МВ. Пренатальная эхография: дифференциальный диагноз и прогноз. М: Реал Тайм; 2012.
25. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Altuchova O, et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. Gene. 2019;686:228-236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.042>
26. Пономаренко ИВ, Решетников ЕА, Полоников АВ, и др. Полиморфный локус rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. Акушерство и гинекология. 2019;2:98-104. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>
27. Oparina NY, Snezhkina AV, Sadritdinova AF, et al. Differential expression of genes that encode glycolysis enzymes in kidney and lung cancer in humans. Russian Journal of Genetics. 2013;49(7):707-716. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795413050104>
28. Wilson JE. Isozymes of mammalian hexokinase: structure, subcellular localization and metabolic function. Journal of Experimental Biology. 2003;206:2049-2057. DOI: <https://dx.doi.org/10.1242/jeb.00241>
29. Lv H, Tong J, Yang J, et al. Dysregulated Pseudogene HK2P1 May Contribute to Preeclampsia as a Competing Endogenous RNA for Hexokinase 2 by Impairing Decidualization. Hypertension. 2018;71:648-658. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10084>
30. Milosevic-Stevanovic J, Krstic M, Radovic-Janosevic D, et al. Preeclampsia with and without intrauterine growth restriction—Two pathogenetically different entities? Hypertension in Pregnancy. 2016;35(4):573-582. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641955.2016.1212872>
31. Сереброва НА, Трифонова АА, Габуллина ТВ, и др. Выявление новых маркеров предрасположенности к преэклампсии путем анализа регуляторных участков генов, дифференциально экспрессирующихся в плацентар-

ной ткани. Молекулярная биология. 2016;50(5):870-879. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0026898416050165>

References

1. Strizhakov AN, Ignatko IV, Timokhina EV, et al. Fetal growth retardation syndrome. Pathogenesis, diagnosis, treatment, obstetric tactics. M.: GEOTAR-Media; 2013. Russian.
2. Reshetnikov EA, Golovchenko OV, Bezmenova IN, et al. The study of the role of maternal and fetal risk factors in the development of placental insufficiency. Drug Invention Today. 2019;11(3):750-752.
3. Golovchenko OV. Molecular genetic determinants of pre-eclampsia. Research Results in Biomedicine. 2019;5(4):139-149. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11>
4. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, et al. Intrauterine restriction (IUGR). Journal of Perinatal Medicine. 2008;36(4):277-281. DOI: <https://doi.org/10.1515/JPM.2008.050>
5. Diner NM, Uzlova TV, Kirsanov MS. Chronical placental insufficiency: questions of diagnostics and obstetric management. Vestnik uralskoi meditsinskoi akademicheskoi nauki. 2016;3:5-13. Russian. DOI: <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2016-15-3-5-13>
6. Reshetnikov EA, Orlova VS, Batlutskaia IV, et al. The Level of Fibrinogen and Gene Polymorphism in Pregnant Women with Placental Insufficiency. Helix. 2018;8(4):3491-3494. DOI: <https://doi.org/10.29042/2018-3491-3494>
7. Demetriou C, Abu-Amero S, Thomas AC, et al. Paternally expressed, imprinted insulin-like growth factor-2 in chorionic villi correlates significantly with birth weight. PLoS ONE. 2014;9(1):e85454. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085454>
8. Moore GE, Ishida M, Demetriou C, et al. The role and interaction of imprinted genes in human fetal growth. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. 2015;370(1663):20140074. DOI: <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0074>
9. Poidatz D, Dos Santos E, Duval F, et al. Involvement of estrogen-related receptor- γ and mitochondrial content in intrauterine growth restriction and preeclampsia. Fertility and Sterility. 2015;104(2):483-490. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.05.005>
10. Deyssenroth MA, Peng S, Hao K, et al. Whole-transcriptome analysis delineates the human placenta gene network and its associations with fetal growth. BMC Genomics. 2017;18:520. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12864-017-3878-0>
11. Deyssenroth MA, Li Q, Lacasaña M, et al. Expression of placental regulatory genes is associated with fetal growth. Journal of Perinatal Medicine. 2017;45(7):887-893. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0064>
12. Huang X, Anderle P, Hostettler L, et al. Identification of placental nutrient transporters associated with intrauterine growth restriction and pre-eclampsia. BMC Genomics. 2018;19:173. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12864-018-4518-z>
13. Jones R, Peña J, Mystal E, et al. Mitochondrial and glycolysis-regulatory gene expression profiles are associated with intrauterine growth restriction. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2018;25:1-10. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1518419>
14. Scherbina NA, Makarenko MV, Kuzmina IY. The role of fetal inherited thrombophilia in development of various forms of fetal growth restriction syndrome. Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan. 2014;4(34):49-53.
15. Azhibekov SA, Putilova NV, Tretyakova TB, et al. Role of the inherited characteristics of energy metabolism in the development of placental insufficiency with an outcome to intrauterine growth restriction. Obstetrics and Gynecology. 2016;11:11-15. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.11.11-5>
16. 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. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2017;43(7):1139-1144. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.13329>
17. Azhibekov SA, Putilova NV, Tretyakova TB, et al. The influence of genetically determined impairment of energy metabolism on lipid metabolism and gas homeostasis of blood in pregnancy, complicated by fetal growth retardation syndrome. Russian Journal of Human Reproduction = Problemy reproduktsii. 2018;24(1):71-76. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro201824171-76>
18. Coriu L, Copaciu E, Tulbure D, et al. Inherited thrombophilia in pregnant women with intrauterine growth restriction. Maedica (Buchar). 2014;9(4):351-355.

19. Lorenc A, Seremak-Mrozikiewicz A, Barlik M, et al. The role of 401A>G polymorphism of methylenetetrahydrofolate dehydrogenase gene (MTHFD1) in fetal hypotrophy. *Ginekologia Polska*. 2014;85(7):494-499. DOI: <https://doi.org/10.17772/gp/1759>
20. Livrinova V, Lega MH, Dimcheva AH, et al. Factor V Leiden, prothrombin and MTHFR mutation in patients with preeclampsia, intrauterine growth restriction and placental abruption. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2015;3(4):590-594. DOI: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2015.099>
21. Souza PC, Alves JA, Maia SM, et al. The 4G/4G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene as an independent risk factor for placental insufficiency, which triggers fetal hemodynamic centralization. *Ceska Gynekologie*. 2015;80(1):74-79.
22. Mandò C, Pileri P, Mazzocco MI, et al. Maternal and fetal HLA-G 14 bp gene polymorphism in pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, intrauterine growth restricted and normal pregnancies. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2016;29(9):1509-1514. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1052398>
23. Kaluba-Skotarczak A, Magiełda J, Romała A, et al. Importance of polymorphic variants of Tumour Necrosis Factor – α gene in the etiology of Intrauterine Growth Restriction. *Ginekologia Polska*. 2018;89(3):160-168. DOI: <https://doi.org/10.5603/GP.a2018.002>
24. Medvedev MV. Prenatal echography: differential diagnosis and prognosis. M: Real Taym; 2012. Russian.
25. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Altuchova O, et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *Gene*. 2019;686:228-236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.042>
26. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, et al. The polymorphic locus rs314276 of the LIN28B gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;2:98-104. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>
27. Oparina NY, Snezhkina AV, Sadritdinova AF, et al. Differential expression of genes that encode glycolysis enzymes in kidney and lung cancer in humans. *Russian Journal of Genetics*. 2013;49(7):707-716. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795413050104>
28. Wilson JE. Isozymes of mammalian hexokinase: structure, subcellular localization and metabolic function. *Journal of Experimental Biology*. 2003;206:2049-2057. DOI: <https://dx.doi.org/10.1242/jeb.00241>
29. Lv H, Tong J, Yang J, et al. Dysregulated Pseudogene HK2P1 May Contribute to Preeclampsia as a Competing Endogenous RNA for Hexokinase 2 by Impairing Decidualization. *Hypertension*. 2018;71:648-658. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10084>
30. Milosevic-Stevanovic J, Krstic M, Radovic-Janosevic D, et al. Preeclampsia with and without intrauterine growth restriction—Two pathogenetically different entities? *Hypertension in Pregnancy*. 2016;35(4):573-582. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641955.2016.1212872>
31. Serebrova VN, Trifonova EA, Gabidulina TV, et al. Detection of novel genetic markers of susceptibility to preeclampsia based on the analysis of regulatory sites in differentially expressed genes in the placental tissue. *Molecular Biology*. 2016;50(5):870-879. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0026898416050165>

Статья поступила в редакцию 05.03.2020 г.
Поступила после доработки 20.05.2020 г
Принята к печати 03.06.2020 г.

Received 5 March 2020

Revised 20 May 2020

Accepted 3 June 2020

Информация об авторе

Евгений Александрович Решетников, кандидат биологических наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: reshetnikov@bsu.edu.ru, ORCID: 0000-0002-5429-6666.

Information about the author

Evgeny A. Reshetnikov, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor at the Department of Biomedical Disciplines, Belgorod State National Research University, E-mail: reshetnikov@bsu.edu.ru, ORCID: 0000-0002-5429-6666.