



# Вес новорожденного ассоциирован с полиморфизмом rs5985 гена *F13A1* материнского организма

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

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

Для контактов: Михаил Иванович Чурносков, e-mail: [churnosov@bsu.edu.ru](mailto: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 ( $\beta = 156,60$ ;  $p_{\text{perm}} = 0,05$ ) и аддитивной ( $\beta = 155,20$ ;  $p_{\text{perm}} = 0,05$ ) 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, Nc1, 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., Чурносков 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](mailto:churnosov@bsu.edu.ru)

## Abstract

**Aim:** to evaluate a relationship between newborn weight and single-nucleotide polymorphisms rs5918 *ITGB3*, rs1126643 *ITGA2*, 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 ( $\beta = 156.60$ ;  $p_{\text{perm}} = 0.05$ ) and additive ( $\beta = 155.20$ ;  $p_{\text{perm}} = 0.05$ ) 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 Reprodukcija = 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 A1 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.

### 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.

## 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-

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-пла-

центарного кровотока, что в конечном итоге связано с развитием преэклампсии (ПЭ) и ЗРП [6]. Следует отметить, что ЗРП является известным фактором риска перинатальной заболеваемости и смертности [7].

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 ± 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 перцентиля 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 роста-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

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 ( $\beta$ ) 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  $p_{\text{perm}} < 0,05$ . 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>. По методике, 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 высоком весом новорожденных (для аллельной модели:  $\beta = 156,60$ ;  $p = 0,05$ ;  $p_{\text{perm}} = 0,05$ ; для аддитивной модели:  $\beta = 155,20$ ;  $p = 0,05$ ;  $p_{\text{perm}} = 0,05$ ). Соответственно референсный аллель G этого полиморфизма гена *F13A1* ассоциирован с низким весом новорожденных ( $p_{\text{perm}} = 0,05$ ).

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 А1 полипептида фактора коагуляции XIII (FXIII), определяет несинонимичную замену аминокислоты валин на аминокислоту лейцин в 35 положении А1 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 DNКазе 1 (в культуре клеток – предшественников нейрочитов и других культурах клеток).

Во-вторых, полиморфизм локализован в области гистонов белков, подвергшихся модификациям, маркирующих энхансеры (H3K4me1, H3K27ac) и промоторы (H3K4me3, H3K9ac), и в том числе «активные» энхансеры (H3K27ac) и промоторы (H3K9ac) 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, Klf7, CACD, SP1, ERalpha-a, Hic1, Klf4). Выявлено, что аллель G (связан с низким весом новорожденных) определяет пониженную аффинность к ERalpha-a

**Таблица 1.** Ассоциации веса новорожденного с полиморфными локусами rs1126643 *ITGA2*, rs5918 *ITGB3* и rs5985 *F13A1* у беременных с преэклампсией в сочетании с синдромом задержки роста плода.**Table 1.** Association between newborn weight and polymorphic loci rs1126643 *ITGA2*, rs5918 *ITGB3* и 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 X ± SD
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 Т (аллельная модель) Minor allele T (allelic model)	$\beta = 6,55 \pm 75,72; p = 0,93$		
	C/C vs. C/T vs. T/T (аддитивная модель) C/C vs. C/T vs. T/T (additive model)	$\beta = 9,16 \pm 77,31; p = 0,91$		
	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)	$\beta = 186,70 \pm 132,40; p = 0,16$		
rs5985 <i>F13A1</i>	G/G	38	54,29	2401 ± 495
	G/T	26	37,14	2560 ± 257
	T/T	6	8,57	2710 ± 116
	Минорный аллель Т (аллельная модель) Minor allele T (allelic model)	$\beta = 156,60 \pm 78,59; p = 0,05$		
	G/G vs. G/T vs. T/T (аддитивная модель) G/G vs. G/T vs. T/T (additive model)	$\beta = 155,20 \pm 80,38; p = 0,05$		
	G/G vs. G/T + T/T (доминантная модель) G/G vs. G/T + T/T (dominant model)	$\beta = 186,90 \pm 104,80; p = 0,08$		
	G/G + G/T vs. T/T (рецессивная модель) G/G + G/T vs. T/T (recessive model)	$\beta = 238,10 \pm 188,80; p = 0,21$		
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)	$\beta = 10,03 \pm 92,20; p = 0,91$		
	T/T vs. T/C vs. C/C (аддитивная модель) T/T vs. T/C vs. C/C (additive model)	$\beta = 10,08 \pm 93,51; p = 0,91$		
	T/T vs. T/C + C/C (доминантная модель) T/T vs. T/C + C/C (dominant model)	$\beta = -21,06 \pm 112,00; p = 0,85$		
	T/T + T/C vs. C/C (рецессивная модель) T/T + T/C vs. C/C (recessive model)	$\beta = 194,90 \pm 261,30; p = 0,46$		

**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.

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

сти FXIII ( $p = 2,6 \times 10^{-186}$ ), 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 миообластах 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-a и повышает аффинность 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 ресурса GeneCards The Human Gene Database (<http://www.genecards.org/>) ген *F13A1* кодирует A1 субъединицу FXIII. Фактор коагуляции XIII состоит из двух A-субъединиц и двух B-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» потере 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 исследований установлены ассоциации полиморфизма rs5985 гена *F13A1* с привычным невынашиванием беременности (аллель G имеет рискованное 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 ( $\beta = 156,60$ ;  $p_{\text{perm}} = 0,05$ ) и аддитивной ( $\beta = 155,20$ ;  $p_{\text{perm}} = 0,05$ ) 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 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 миообластов скелетной мускулатуры, адипоцитов, головного мозга и др.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
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. Опубликовано: 30.06.2021.	Accepted: 18.12.2020. Published: 30.06.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Головченко 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.	Golovchenko O.V. – study design, data collected for analysis, literature review, text writing; Abramova M.Yu. – data collected for analysis; text writing; Ponomarenko I.V. – statistical data analysis, text editing; Churnosov M.I. – data collected for analysis, text editing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант 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.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
На 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 No. 2 dated of 13.02.2008.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Первичные 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 рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

## Литература:

- Nardoza 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-anamnestические 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>.
- 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>.
- Мальшикина А.И., Бойко Е.Л., Сотникова Н.Ю. и др. Продукция и секреция IL-10 в крови в зависимости от полиморфизма гена IL-10 A-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 ESR1 and 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>.
- 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>.
- Dugalic 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.00000000000012799>.
- Infante-Rivard C., Rivard G.E., Yotov W.V. et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med*. 2002;347(1):19–25. <https://doi.org/10.1056/NEJM200207043470105>.

18. Franchi F., Cetin I., Todros T. et al. Intrauterine growth restriction and genetic predisposition to thrombophilia. *Haematologica*. 2004;89(4):444–9.
19. 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>.
20. 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>.
22. 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>.
24. Павловская Ю.М., Воробьева 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., Белокрицкая 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. Повышенное 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 СО РАМН*. 2013;33(6):99–109.
29. Зарудская О.М., Чурносов М.И. Роль наследственной тромбофилии в генезе осложненного течения беременности. *Акушерство и гинекология*. 2013;(7):4–7.
30. Li J., Wu H., Chen Y. et al. Genetic association between FXIII and  $\beta$ -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>.
31. Svatha A., Sabin M.K., Bhat D.J. 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>.
32. 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>.
33. 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.
36. 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:

1. Nardoza 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>.
2. 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>.
3. 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.).
4. Heshmat S.H. Intrauterine growth restriction – a review article. *Anatomy Physiol Biochem Int J*. 2017;1(5):555–72. <https://doi.org/10.19080/APBJ.2017.01.555572>.
5. 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>.
6. 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>.
7. 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>.
8. 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>.
9. 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 placentarnykh mikroRNK – regulyatorov oksislitel'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>.
10. 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>.
11. 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. [Produkcija i sekreciya IL-10 v krvi 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>.
12. Golovchenko O., Abramova M., Ponomarenko I. et al. Functionally significant polymorphisms of ESR1 and 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 asociacij genov-kandidatov, differencial'no ekspressiruyushchihsva 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. Eremova 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 polimorfnykh 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>.
15. 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>.
16. Dugalić S., Petronijević M., Stefanović 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.0000000000012799>.

17. Infante-Rivard C., Rivard G.E., Yotov W.V. et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med.* 2002;347(1):19–25. <https://doi.org/10.1056/NEJM200207043470105>.
18. Franchi F., Cetin I., Todros T. et al. Intrauterine growth restriction and genetic predisposition to thrombophilia. *Haematologica.* 2004;89(4):444–9.
19. 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>.
20. 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. 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>.
22. 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>.
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>.
24. 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.).
25. Sukhikh G.T., Filippov O.S., Belokrinitskaya T.E. et al. Prevention of venous thromboembolic complications in obstetrics and gynecology. [Profilaktika venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij v akusherstve i ginekologii]. *Problemy reprodukcii.* 2018;24(S6):169–90. (In Russ.).
26. Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroeva D.Kh. et al. Thrombophilia as the most important link in the pathogenesis of pregnancy complications. [Trombofilija 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>.
28. 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.).
29. Zaruskaya 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.).
30. Li J., Wu H., Chen Y. et al. Genetic association between FXIII and  $\beta$ -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>.
31. Suvatha A., Sabin 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>.
32. 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>.
33. 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.
36. 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>.

**Пonomarenko 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](mailto: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](mailto:churnosov@bsu.edu.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>.