



DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-2-0-2

УДК 575.16

Оценка вклада межлокусных взаимодействий полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ и генов фолатного цикла материнского организма в формирование веса новорожденного

Ю.Н. Решетникова 

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация
Автор для переписки: Ю.Н. Решетникова (*resh_yul@mail.ru*)

Резюме

Актуальность: Вес ребенка при рождении является важным индикатором нормального протекания беременности. Высокий/низкий вес новорожденного является фактором риска нарушений здоровья (включая смертность) во взрослом возрасте. **Цель исследования:** Изучить вклад межлокусных взаимодействий полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ и генов фолатного цикла материнского организма в формирование веса новорожденного. **Материалы и методы:** На выборке беременных ($n=691$) проведено молекулярно-генетическое исследование 5 полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ (*rs1799750* [G>2G] *MMP1*, *rs243865* [C>T] *MMP2*, *rs3025058* [6A>5A] *MMP3*, *rs11568818* [T>C] *MMP7*, *rs17577* [G>A] *MMP9*) и 5 полиморфных локусов генов фолатного цикла (*rs1805087* [A>G] *MTR*, *rs1801394* [G>A] *MTRR*, *rs1979277* [C>T] *SHMT1*, *rs699517* [C>T] *TYMS*, *rs2790* [A>G] *TYMS*). Межлокусные взаимодействия изученных SNP, ассоциированных с весом новорожденного, были изучены с использованием модификации метода снижения размерности (MDR) – MB-MDR (Model Based Multifactor Dimensionality Reduction). Для вес-ассоциированных SNP *in silico* были оценены их функциональные эффекты. **Результаты:** По результатам исследования было выявлено 9 наилучших моделей межгенных взаимодействий, связанных с весом новорожденного, в которые вошли все 10 изученных SNP ($p_{perm} \leq 0,001$). Максимальное количество моделей было установлено для *rs11568818 MMP7* (5 моделей) и *rs1979277 SHMT1* (6 моделей). 4-х локусная модель *rs1979277 SHMT1* × *rs11568818 MMP7* × *rs3025058 MMP3* × *rs1799750 MMP1* демонстрирует наиболее значимую ассоциацию с весом новорожденного. **Заключение:** Таким образом, межлокусные взаимодействия полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ и генов фолатного цикла материнского организма ассоциированы с весом новорожденного.

Ключевые слова: полиморфизм; ассоциации; межгенные взаимодействия; гены матричных металлопротеиназ; гены фолатного цикла; вес новорожденного

Для цитирования: Решетникова ЮН. Оценка вклада межлокусных взаимодействий полиморфных локусов генов матричных металлопротеиназ и генов фолатного цикла материнского организма в формирование веса новорожденного. Научные результаты биомедицинских исследований. 2026;12(2):183-201. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-2-0-2

Investigation of SNP-SNP interactions of maternal organism in matrix metalloproteinases genes and folate cycle genes and their influence on birth weight

Yuliya N. Reshetnikova 

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

Corresponding author: Yuliya N. Reshetnikova (*resh_yul@mail.ru*)

Abstract

Background: The birth weight is one of the main parameters of the normal course of pregnancy. High/low birth weight is associated with the development of chronic diseases in adult life. **The aim of the study:** To study the SNP-SNP interactions of maternal organism in matrix metalloproteinases genes and folate cycle genes and the influence on birth weight. **Materials and methods:** Here we genotyped ten polymorphisms: five of matrix metalloproteinases genes (rs1799750 [1G>2G] *MMP1*, rs243865 [C>T] *MMP2*, rs3025058 [6A>5A] *MMP3*, rs11568818 [T>C] *MMP7*, rs17577 [G>A] *MMP9*) and five of folate cycle genes (rs1805087 [A>G] *MTR*, rs1801394 [G>A] *MTRR*, rs1979277 [C>T] *SHMT1*, rs699517 [C>T] *TYMS*, rs2790 [A>G] *TYMS*) in 691 pregnant women. SNP-SNP interactions were investigated using a modification of the multifactor dimensionality reduction analysis (MDR) – MB-MDR (Model Based Multifactor Dimensionality Reduction). The functional effects of weight-associated SNPs were assessed *in silico*. **Results:** According to the results of the study, 9 best models of intergenic interactions related to newborn weight were identified, which included all 10 studied SNPs ($p_{perm} \leq 0.001$). The maximum number of models was set for rs11568818 *MMP7* (5 models) and rs1979277 *SHMT1* (6 models). The 4-locus model rs1979277 *SHMT1* × rs11568818 *MMP7* × rs3025058 *MMP3* × rs1799750 *MMP1* demonstrates the most significant association with birth weight. **Conclusion:** Thus, the SNP-SNP interactions of maternal organism in matrix metalloproteinases genes and folate cycle genes are associated with birth weight. **Keywords:** birth weight; polymorphism; matrix metalloproteinase genes; folate cycle genes; associations; intergenic interactions

For citation: Reshetnikova YuN. Investigation of SNP-SNP interactions of maternal organism in matrix metalloproteinases genes and folate cycle genes and their influence on birth weight. Research Results in Biomedicine. 2026;12(2):183-201. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-2-0-2

Введение. Росто-весовые параметры плода находятся в прямой зависимости от оптимального процесса плацентации, поскольку плацента выполняет жизненно важные функции, включая транспорт веществ, питание, выделение, эндокринную регуляцию [1]. Новорожденные с высоким или низким весом имеют повышенный риск возникновения нарушений здоровья (включая смертность) в течение жизни в сравнении с детьми со средними значениями массы тела [1]. Физиологическая беременность у человека характеризуется постоянным ремоделированием коллагенового внеклеточного матрикса, что позволяет адаптировать плодные оболочки и матку к росту плода [2]. Неполная инвазия трофобласта и нарушение ремоделирования спиральных артерий матки вызывают постоянную ишемию и гипоксию плаценты, что увеличивает риск развития задержки роста плода (ЗРП) и других неблагоприятных исходов беременности [3-6].

Одной из важных групп регуляторов ангиогенеза и ремоделирования матки являются матриксные металлопротеиназы (ММП) [7]. ММП представляют собой семейство гомологичных цинкзависимых эндопептидаз, которые классифицируются на основе их структуры и функции как коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины и ММП мембранного типа [8, 9]. По мере развития беременности ММП участвуют в имплантации бластоцисты, ремоделировании спиральных артерий и формировании плаценты [9]. Вследствие этого, аномальная активность металлопротеиназ нарушает нормальный процесс плацентации, способствуя развитию ЗРП [10-16].

Помимо этого, важную роль в развитии плода и плаценты играет так называемый одноуглеродный метаболизм, одним из звеньев которого является обмен

фолиевой кислоты и метионина [17]. Фолатный и метиониновый циклы способствуют синтезу доноров метильных групп, позволяя клеткам использовать их для биосинтеза ДНК и пуринов, а также в реакциях метилирования ДНК, РНК, гистонов [18]. Метилирование, в свою очередь, обеспечивает множество клеточных процессов, имеющих ключевое значение в процессах имплантации, апоптоза во время органогенеза и общего внутриутробного развития плода [18]. Повышенная/пониженная активность ферментов фолатного цикла, может приводить к дефициту фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемии [19]. При высоких концентрациях гомоцистеин вызывает воспаление, приводит к окислительному стрессу и связан с повышенным риском осложнений беременности [19-22].

Стоит отметить, что на данный момент существует достаточно малое количество исследований, в которых изучали связь между генетическими полиморфизмами матриксных металлопротеиназ и весом новорожденного/ЗРП [23]. Основная часть данных работ направлена на изучение генетических факторов преэклампсии в различных мировых популяциях [24-27]. Также ряд работ демонстрируют, что полиморфизмы в генах, кодирующих ферменты фолатного цикла, могут влиять на превращение гомоцистеина в метионин, что в итоге приводит к повышению концентрации гомоцистеина в крови и клетках, повреждению ДНК и возможным неблагоприятным исходам беременности, таким как преэклампсия и задержка роста плода [28-31].

Таким образом, обобщая данные литературных источников, можно сказать, что на данный момент существует ограниченное количество исследований, посвященных изучению роли генов-кандидатов в формировании росто-весовых показателей новорожденного. При этом результаты таких работ часто

характеризуются неоднозначностью и слабой воспроизводимостью в различных популяциях мира. Это обуславливает потребность в проведении дальнейших исследований генетических факторов, влияющих на вес и рост новорожденного в популяциях Российской Федерации.

Цель исследования. Изучить вклад межлокусных взаимодействий полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ и генов фолатного цикла материнского организма в формирование веса новорожденного.

Материалы и методы исследования. В наше исследование были включены женщины (n=691), которые наблюдались в течение беременности на базе перинатального центра областной клинической больницы г. Белгорода с 2008 по 2016 гг. При включении женщин в выборку применялись следующие критерии включения: 1) подписали добровольное информированное согласие для участия в исследовании; 2) являются неродственными индивидами русской национальности, родившиеся в Центрально-Чернозёмном регионе РФ; 3) наличие одноплодной беременности на сроке 36-41 недель, завершившейся живорождением. Не участвовали в исследовании женщины согласно следующим критериям исключения: 1) отказ от подписания добровольного информированного согласия; 2) родственные связи различной степени между участниками; 3) нерусский этнос; 4) место рождения, отличное от Центрально-Чернозёмного региона РФ; 5) многоплодная беременность; 6) аномалии развития матки, пуповины или плода; 7) роды, произошедшие до 36 недели беременности.

Методом фенол-хлороформной экстракции было произведено выделение геномной ДНК из венозной крови. Для последующего генотипирования был проведен отбор 10 однонуклеотидных полиморфизма (SNP) генов матриксных

металлопротеиназ (rs1799750 [1G>2G] *MMP1*, rs243865 [C>T] *MMP2*, rs3025058 [6A>5A] *MMP3*, rs11568818 [T>C] *MMP7*, rs17577 [G>A] *MMP9*) и генов фолатного цикла (rs1805087 [A>G] *MTR*, rs1801394 [G>A] *MTRR*, rs1979277 [C>T] *SHMT1*, rs699517 [C>T] *TYMS*, rs2790 [A>G] *TYMS*) с учетом следующих критериев: 1) полиморфизмы генов, белковые продукты которых имеют важное значение для внутриутробного развития эмбриона и плода (согласно информации из баз данных KEGG PATHWAY [32], Reactome Pathway [33]); 2) наличие функциональных эффектов: несинонимические замены, эпигенетическая роль, связь с экспрессией и альтернативным сплайсингом генов (онлайн-ресурс Haploreg 4.2 [34]); 3) частота минорного аллеля в европейской популяции составляет $\geq 5\%$. Для генетического анализа отобранных SNP использовалась разновидность метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) – ПЦР в режиме реального времени (real-time ПЦР). Для выявления генотипов применялись специфические флуоресцентные красители (TaqMan зонды). Реакция ПЦР проводилась на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США).

Статистический анализ. Для всех исследованных SNP генов-кандидатов была проведена сравнительная оценка между наблюдаемым распределением аллелей/генотипов и ожидаемым по закону Харди-Вайнберга. При оценке распределения для учёта количества исследованных полиморфизмов (n = 10) применялась поправка Бонферрони ($p_{\text{bonf}} \geq 0,005$ (0,05/10)). При расчетах использовали ковариаты (возраст женщины, индекс массы тела (ИМТ) до беременности, наличие осложнений беременности (задержка роста плода, преэклампсия и их сочетание), уровень артериального давления, возраст наступления менархе, количество беременностей и количество аборт). Помимо этого, для минимизации риска

получения ложноположительных результатов при расчетах учитывалась поправка на множественные сравнения (осуществлялся адаптивный пермутационный тест с расчётом $p_{\text{permutation}}$ (p_{perm})).

Так как распределение веса новорождённых в изученной выборке не было нормальным (оценено с помощью критерия Шапиро-Уилка) для проведения дальнейшего анализа в программной среде R были рассчитаны трансформированные значения данных параметров [35]. Для моделирования ассоциированных с весом ребенка при рождении межлокусных взаимодействий была использована модификация метода снижения размерности (MDR) – MB-MDR (Model Based Multifactor Dimensionality Reduction) (<https://github.com/imbs-hl/mcmdr>, дата обращения 18 сентября 2025 года). Были оценены двух-, трех- и четырехлокусные модели. Для визуализации межгенных сетей взаимодействия в виде энтропийного графа применялся метод снижения размерности MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) (<http://www.multifactor dimensionality reduction.org/>, дата обращения 18 сентября 2025 года) [36].

Для вес-ассоциированных полиморфных локусов и SNP, находящихся с ними в сильном сцеплении (коэффициент корреляции $r^2 \geq 0,80$), оценивали их функциональное значение. Для решения этой задачи мы использовали шесть современных биоинформатических инструментов [37]: HaploReg [34] – эпигенетические изменения; SIFT (Sorting Tolerant From Intolerant) [38] и PolyPhen 2 (Polymorphism Phenotyping v2) [39] –

несинонимичные мутации; Blood eQTL browser [40] и GTExportal [41] – оценка влияния SNP на экспрессию и уровень альтернативного сплайсинга генов в различных органах и тканях.

Результаты и их обсуждение.

Исследование распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов ММП и генов фолатного цикла, показало, что оно соответствует ожидаемым значениям в соответствии с законом Харди-Вайнберга (HWE). Результаты анализа представлены в таблице 1. Также, для всех изученных SNP частота минорного аллеля (MAF) была $> 5\%$. В рамках исследования было выявлено 9 наилучших моделей межгенных взаимодействий, связанных с весом новорожденного, в которые вошли все 10 изученных SNP (Табл. 2). Из них 1 модель была 2-х локусной, 6 моделей включали три локуса и 2 модели были 4-х локусными ($p_{\text{perm}} \leq 0,001$). Два полиморфных локуса rs11568818 *MMP7* и rs1979277 *SHMT1* входят в 5 и 6 моделей, соответственно, что соответствует наибольшему количеству моделей из всех SNP. Помимо этого, SNP-SNP взаимодействия rs11568818 *MMP7* и rs1979277 *SHMT1* вошли в 3 из 9 лучших моделей. Среди 9 выявленных моделей наилучшей оказалась 4-х локусная модель rs1979277 *SHMT1* × rs11568818 *MMP7* × rs3025058 *MMP3* × rs1799750 *MMP1* (максимальный показатель Вальда (WH = 38,33, $p_{\text{perm}} = 0,006$) (Рис. 1). Также, для комбинации генотипов 3-х локусной модели rs1979277CT × rs2790GA × rs17577AA была установлена наиболее значимая ассоциация с весом новорожденного ($\beta = -2,12$, $p = 0,003$).

Таблица 1

Распространённость частот аллелей и генотипов исследованных SNP генов матричных металлопротеиназ и генов фолатного цикла у беременных

Table 1

Allele and genotype distribution of investigated polymorphisms of matrix metalloproteinases genes and folate cycle genes in pregnant women

Ген	SNP	Хр	Минорный аллель	Распределение генотипов (A1A1/A1A2/A2A2)	H _o	H _e	P
Гены матричных металлопротеиназ							
<i>MMP7</i>	rs11568818	11	C	128/319/198	0,495	0,494	1,000
<i>MMP1</i>	rs1799750	11	2G	163/310/169	0,483	0,500	0,386
<i>MMP3</i>	rs3025058	11	5A	154/305/198	0,464	0,498	0,085
<i>MMP2</i>	rs243865	16	T	39/226/394	0,343	0,355	0,381
<i>MMP9</i>	rs17577	20	A	17/176/457	0,271	0,271	1,000
Гены фолатного цикла							
<i>MTR</i>	rs1805087	1	G	35/214/386	0,337	0,347	0,492
<i>MTRR</i>	rs1801394	5	A	131/329/200	0,499	0,495	0,875
<i>SHMT1</i>	rs1979277	17	T	85/268/274	0,427	0,455	0,136
<i>TYMS</i>	rs699517	18	T	54/257/331	0,400	0,407	0,698
<i>TYMS</i>	rs2790	18	G	24/192/443	0,291	0,298	0,600

Примечание: SNP – Single Nucleotide Polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм), Хр – хромосома, A1A1 – количество гомозигот по минорному аллелю, A1A2 – количество гетерозигот, A2A2 – количество гомозигот по частому аллелю, H_o – уровень наблюдаемой гетерозиготности, H_e – уровень ожидаемой гетерозиготности, P – уровень статистической значимости.

Note: SNP – Single Nucleotide Polymorphism, Хр – chromosome, A1A1 – quantity of homozygotes for the minor allele, A1A2 – quantity of the heterozygotes, A2A2 – quantity of homozygotes for the frequent allele, H_o – the level of observed heterozygosity, H_e – the level of expected heterozygosity, P – the level of significance level.

Таблица 2

Значимые модели SNP×SNP взаимодействий полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ и генов фолатного цикла материнского организма с весом новорожденного

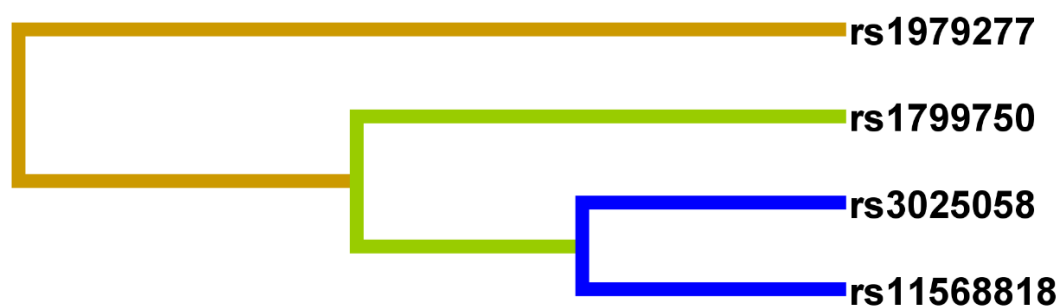
Table 2

Significant models of SNP×SNP interactions of polymorphic loci of matrix metalloproteinase genes and folate cycle genes of the maternal organism with birth weight

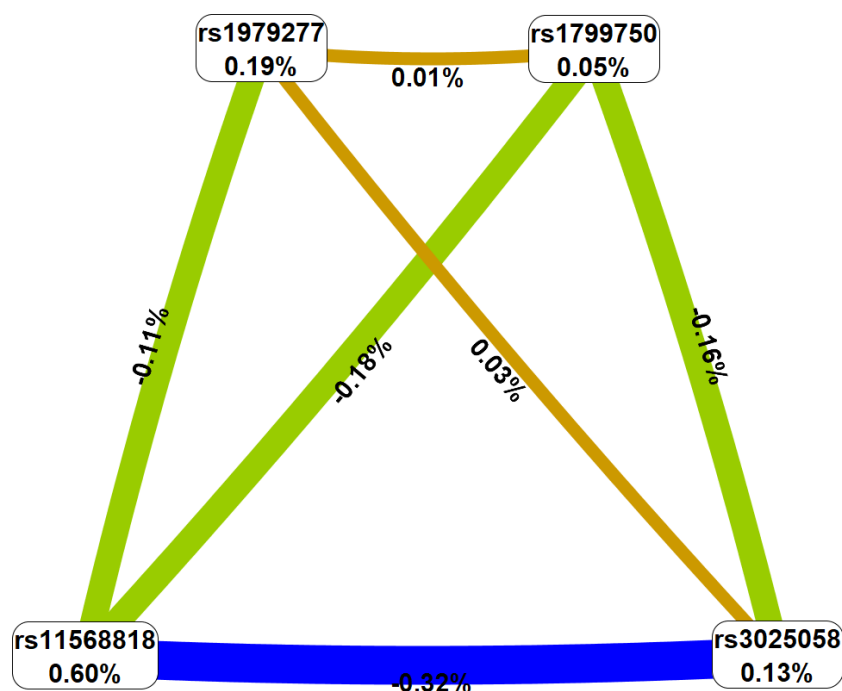
Модели межлокусных взаимодействий	NH	betaH	WH	NL	betaL	WL	P _{perm}
Модели, состоящие из двух локусов (уровень значимости составляет не менее $p < 7,8 \times 10^{-5}$)							
rs11568818MMP7×rs243865MMP2	2	0,30	11,39	1	-0,51	5,29	0,016
Модели, состоящие из трех локусов (уровень значимости не менее $p < 9,7 \times 10^{-5}$)							
rs1801394MTRR×rs1979277SHMT1×rs3025058MMP3	2	0,58	9,89	4	-0,55	20,60	0,004
rs1979277SHMT1×rs2790TYMS×rs17577MMP9	0	-	-	3	-0,91	16,70	0,006
rs1805087MTR×rs2790TYMS×rs699517TYMS	1	1,02	5,20	4	-0,95	15,36	0,018
rs1801394MTRR×rs1979277SHMT1×rs11568818MMP7	1	0,34	5,40	4	-0,48	16,96	0,03
rs11568818MMP7×rs3025058MMP3×rs1799750MMP1	3	0,46	17,67	1	-0,20	4,17	0,032
rs1979277SHMT1×rs699517TYMS×rs1799750MMP1	4	0,49	16,32	2	-0,57	8,67	0,044
Модели, включающие четыре локуса (уровень значимости составляет не менее $p < 1,1 \times 10^{-8}$)							
rs1979277SHMT1×rs11568818MMP7×rs3025058MMP3×rs1799750MMP1	6	0,87	38,33	5	-0,67	18,39	0,006
rs1805087MTR×rs1979277SHMT1×rs11568818MMP7×rs3025058MMP3	4	0,55	18,19	6	-0,83	33,49	0,02

Примечание: использовался метод MB-MDR с поправкой на ковариаты, NH – количество значимых сочетаний генотипов, ассоциированных с более низким весом ребенка при рождении, beta H – коэффициенты логистической регрессии для рискованных сочетаний генотипов, WH – статистики Вальда для рискованных сочетаний генотипов, NL – число значимых сочетаний генотипов, ассоциированных с более высоким весом ребенка при рождении, beta L – коэффициенты логистической регрессии для протективных сочетаний генотипов, WL – статистики Вальда для протективных сочетаний генотипов, P_{perm} – уровень значимости моделей после проведенного пермутационного теста (выполнено 1000 пермутаций) с поправкой на ковариаты.

Note: The results were obtained using the MB-MDR method with adjustment for covariates, NH – number of significant high risk genotypes in the interaction, beta H – regression coefficient for high risk exposition in the step2 analysis, WH – Wald statistic for high risk category, NL – number of significant low risk genotypes in the interaction, beta L – regression coefficient for low risk exposition in the step2 analysis, WL – Wald statistic for low risk category, p_{perm} – permutation p-value for the interaction model (1.000 permutations).



a



b

Рис. 1. Дендрограмма (a) и граф (b) наиболее значимой 4-х локусной модели взаимодействий генов матриксных металлопротеиназ и генов фолатного цикла, связанной с весом ребенка при рождении (получены с помощью метода MDR). Полиморфизмы обозначены уникальным идентификатором rs, под каждым SNP в процентах указано значение энтропии, рядом с линией указан процент взаимодействия между двумя SNP, синий цвет линий отражает выраженные антагонистические взаимодействия между полиморфизмами, зеленый – умеренные антагонистические взаимодействия, коричневый – независимый эффект отдельных SNP.

Fig. 1. The entropy dendrogram (a) and graph (b) of the most significant 4-locus model of interactions between matrix metalloproteinase genes and folate cycle genes related to a birth weight (obtained using the MDR method). Polymorphisms are identified by the unique identifier rs, the entropy value is indicated as a percentage under each SNP, the percentage of interaction between two SNPs is indicated next to the line, the blue color of the lines reflects pronounced antagonistic interactions between polymorphisms, green – moderate antagonistic interactions, brown – independent effect of individual SNPs.

На следующем этапе анализа был применён метод MDR для оценки взаимодействия 10 однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с весом

новорожденного. Согласно дендрограмме (Рис. 2) и графу (Рис. 3), взаимодействие между изученными локусами имеет

преимущественно синергетический и антагонистический характер.

Синергетическое взаимодействие rs1801394 *MTRR* с rs1799750 *MMP1*, rs1979277 *SHMT1* и rs17577 *MMP9* было наиболее выраженным (процент энтропии 0,39%, 0,41%, 0,50%, соответственно). Кроме того, антагонистическое

взаимодействие между rs11568818 *MMP7*, rs3025058 *MMP3*, rs243865 *MMP2* и rs1805087 *MTR* было наиболее высоким (процент энтропии от -0,32% до -0,41%). Наконец, rs11568818 *MMP7* и rs243865 *MMP2* показали наибольший независимый эффект (процент энтропии – 0,60%, и 0,37%, соответственно).

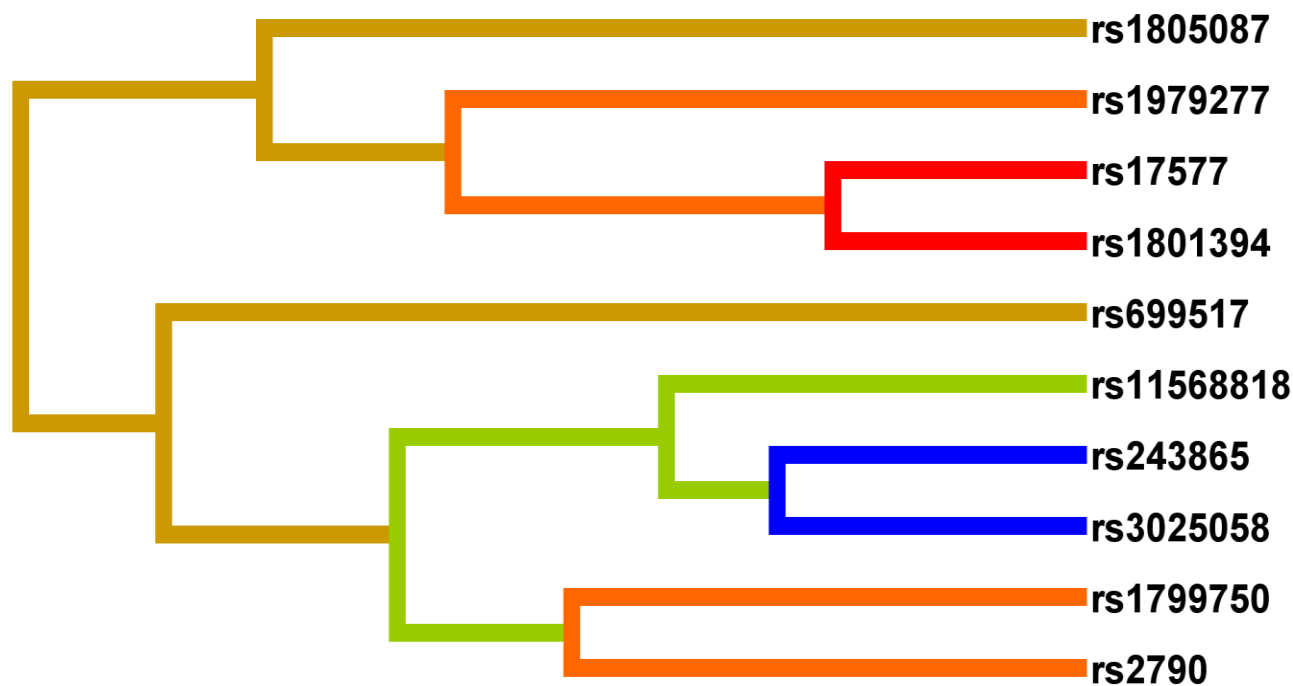


Рис. 2. Дендрограмма наиболее значимых межлокусных взаимодействий генов матричных металлопротеиназ и генов фолатного цикла, ассоциированных с весом ребенка при рождении (получены с помощью метода MDR). Полиморфизмы обозначены уникальным идентификатором rs, под каждым SNP в процентах указано значение энтропии; рядом с линией указан процент взаимодействия между двумя SNP, синий цвет линий отражает выраженные антагонистические взаимодействия между полиморфизмами, зеленый – умеренные антагонистические взаимодействия, красный – выраженные синергетические взаимодействия; оранжевый – умеренные синергетические взаимодействия; коричневый – независимый эффект отдельных SNP.

Fig. 2. The entropy dendrogram of the most significant interlocus interactions of matrix metalloproteinase genes and folate cycle genes related to a birth weight (obtained using the MDR method). Polymorphisms are identified by the unique identifier rs, the entropy value is indicated as a percentage under each SNP, the percentage of interaction between two SNPs is indicated next to the line, the blue color of the lines reflects pronounced antagonistic interactions between polymorphisms, the green color denote moderate antagonism, the red color denote strong synergism, the orange color denote moderate synergism, brown color denotes the independent effect.

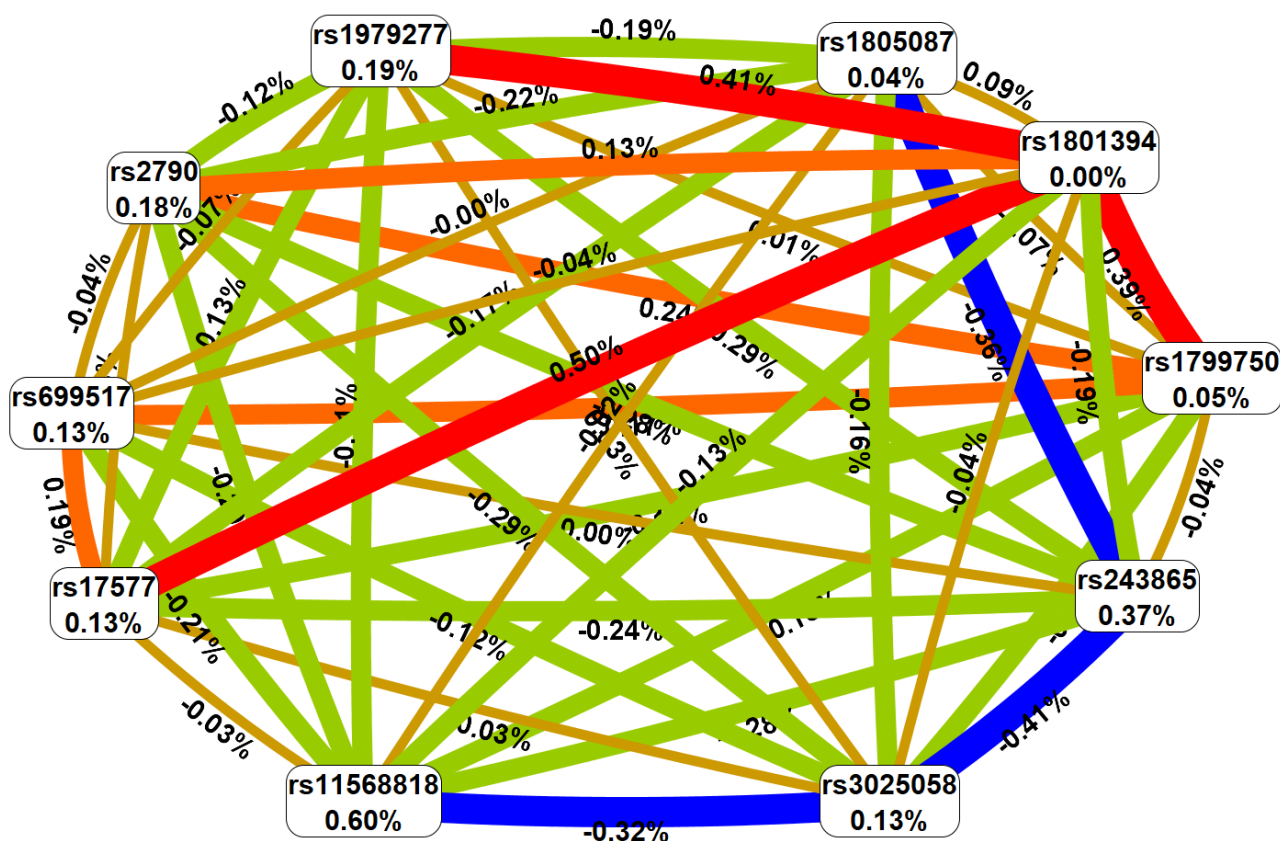


Рис. 3. Граф наиболее значимых межлокусных взаимодействий генов матричных металлопротеиназ и генов фолатного цикла, ассоциированных с весом новорожденного (получены с помощью метода MDR). Полиморфизмы обозначены уникальным идентификатором rs, под каждым SNP в процентах указано значение энтропии, рядом с линией указан процент взаимодействия между двумя SNP, синий цвет линий отражает выраженные антагонистические взаимодействия между полиморфизмами, зеленый – умеренные антагонистические взаимодействия, красный – выраженные синергетические взаимодействия; оранжевый – умеренные синергетические взаимодействия; коричневый – независимый эффект отдельных SNP.

Fig. 3. The entropy graph of the most significant interlocus interactions of matrix metalloproteinase genes and folate cycle genes related to a birth weight (based on the MDR analysis). Polymorphisms are identified by the unique identifier rs, the entropy value is indicated as a percentage under each SNP, the percentage of interaction between two SNPs is indicated next to the line, the blue color of the lines reflects pronounced antagonistic interactions between polymorphisms, green – moderate antagonistic interactions, red – pronounced synergistic interactions; orange – moderate synergistic interactions; brown – independent effect of individual SNP.

Оценка *in silico* функционального значения 10-ти вес-ассоциированных SNP и 213 сильно сцепленных с ними SNP показала, что данные полиморфные локусы за счет своих функциональных эффектов определяют вовлеченность в формирование веса новорожденного 62 генов: миссенс-мутации в 6 генах (*MMP3*, *MMP9*, *MTR*, *MTRR*, *SHMT1*, *SMCR8*),

эпигенетические изменения в 16 генах (*ENOSF1*, *MMP1*, *MMP2*, *MMP3*, *MMP7*, *MMP9*, *MTR*, *MTRR*, *RP11-465L10.10*, *RP1-178F10.1*, *SHMT1*, *SMCR7*, *SMCR8*, *TOP3A*, *TYMS*, *ZNF335*), регуляция экспрессии 53 генов (*ALKBH5*, *CCDC144B*, *CTD-2303H24.2*, *DNTTIP1*, *DRG2*, *ENOSF1*, *EPN2-AS1*, *EVPLL*, *FAM106A*, *FLII*, *FOXO3B*, *KRT16P1*, *KRT17P2*, *LGALS9C*,

LINC02076, LLGL1, MIEF2, MMP1, MMP10, MMP7, MMP9, MTR, MTRR, MYO15A, NCOA5, NOS2P2, PLTP, PRPSAP2, RP11-212I21.2, RP11-258F1.1, RP11-258F1.2, RP11-465L10.10, RP11-806L2.2, RP11-806L2.6, RP1-253P7.4, RP1-37N7.1, RPL13P2, SHMT1, SLC12A5, SMCR8, SNX21, SYS1, TOMIL2, TOP3A, TVP23B, TYMS, TYMSOS, USP32P2, WFDC10B, WFDC3, WTAPP1, YES1, ZNF286B) и координации сплайсинга 14 генов (*ACOT8, CCDC144B, CD40, CTD-2303H24.2, ENOSF1, EVPLL, LGALS9C, MYO15A, SHMT1, SLC12A5, TBC1D28, THOC1, USP32P2, WTAPP1*).

Итак, в результате проведенного исследования нами было установлено, что межлокусные взаимодействия 10 изученных SNP генов матриксных металлопротеиназ и генов фолатного цикла материнского организма (rs1799750 [1G>2G] *MMP1*, rs243865 [C>T] *MMP2*, rs3025058 [6A>5A] *MMP3*, rs11568818 [T>C] *MMP7*, rs17577 [G>A] *MMP9*, rs1805087 [A>G] *MTR*, rs1801394 [G>A] *MTRR*, rs1979277 [C>T] *SHMT1*, rs699517 [C>T] *TYMS*, rs2790 [A>G] *TYMS*) ассоциированы с весом новорожденного. При этом стоит отметить, что наиболее значимый вклад в эти ассоциации вносит полиморфный локус rs1979277 гена серингидроксиметилтрансферазы (*SHMT1*).

Согласно базам данных по функциональной геномике rs1979277 *SHMT1* обладает важными функциональными эффектами в организме. По данным онлайн ресурса *haploReg* rs1979277 *SHMT1* расположен в области регуляторных мотивов ДНК, где происходит взаимодействие с тремя регуляторными белками, которые регулируют процессы транскрипции: *ZEB-1*, *NKX2* и *DMRT2*. Разница в показателях логарифма отношения шансов (log-odds) (LOD) для альтернативного аллеля Т и референсного аллеля С составляет для *ZEB-1* – 1,2, для *NKX2* – -3,0 и для *DMRT2* – -1,6. Кроме того, с rs1979277 *SHMT1* тесно сцеплены (коэффициент корреляции

$r^2 \geq 0,80$) 79 SNP, которые располагаются в эволюционно-консервативных областях, сайтах связывания с регуляторными белками (>20 белков), регионе гиперчувствительности к ДНКазе (>50 тканей), в сайтах модификации гистонов, маркирующих промоторы и энхансеры в различных тканях и органах как у взрослого организма, так и у плода (>15 тканей). При этом стоит отметить, что вес-ассоциированные SNP реализуют функциональные эффекты в тканях и органах, которые непосредственно влияют на вес и рост новорожденного, а именно, в скелетных мышцах, подкожной и висцеральной жировой ткани, щитовидной железе и др.

Данный SNP локализован в экзоне гена *SHMT1*, обуславливая замену лейцина на фениланин в положении 474 фермента серингидроксиметилтрансферазы 1, что может снижать активность фермента и приводить к снижению уровней фолатов. Также rs1979277 *SHMT1* сцеплен с rs8080966 гена *SMCR8*, приводящим к аминокислотной замене пролина на лейцин в положении 524 белка *SMCR8*.

Ген *SMCR8* (ген-кандидат хромосомного региона синдрома Смита-Магениса, англ. *Smith-Magenis syndrome chromosomal region candidate gene 8 protein*) кодирует белок, который является субъединицей белкового комплекса *SMCR8-C9ORF72*. В опытах на мышинных моделях с использованием эмбриональных стволовых клеток Yang et al., показали, что нокаут гена *SMCR8* приводил к нарушению индукции процесса аутофагии [42]. Аутофагия, также известная как аутофагоцитоз, представляет собой катаболический механизм, включающий переваривание поврежденных или дисфункциональных клеточных компонентов путем слияния с лизосомами. Кроме того, аутофагия необходима для поддержания клеточного гомеостаза во время пролиферации, дифференцировки и клеточной смерти [43, 44]. Аутофагия также индуцируется в трофобласте на

Результаты проведенных ассоциативных исследований демонстрируют связь материнского аллеля T rs1979277 *SHMT1* с повышенным риском рождения детей с низкой массой тела в группе чернокожих женщин и преждевременных родов, как среди белых, так и среди чернокожих беременных [52]. Так как *SHMT1* играет важную роль в индукции метилирования генов и синтеза ДНК, большинство публикаций, посвященных генетической вариативности *SHMT1*, сосредоточены на изучении распространенных злокачественных образований (лейкоз [53, 54], рак молочной железы [55]). В нескольких исследованиях изучалась роль rs1979277 *SHMT1* в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [56, 57].

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что межлокусные взаимодействия 10 изученных SNP генов матричных металлопротеиназ и генов фолатного цикла материнского организма (rs1799750 [1G>2G] *MMP1*, rs243865 [C>T] *MMP2*, rs3025058 [6A>5A] *MMP3*, rs11568818 [T>C] *MMP7*, rs17577 [G>A] *MMP9*, rs1805087 [A>G] *MTR*, rs1801394 [G>A] *MTRR*, rs1979277 [C>T] *SHMT1*, rs699517 [C>T] *TYMS*, rs2790 [A>G] *TYMS*) ассоциированы с весом новорожденного. Наиболее значимый вклад в эти ассоциации вносит полиморфизм rs1979277 *SHMT1*.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2020;223(4):B2-B17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.010>
2. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, et al. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. Obstetrics and gynecology clinics of North America. 2020;47(1):81-98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.10.008>
3. 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: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-5>
4. 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>
5. Абрамова МЮ. Генетические маркеры тяжелого течения преэклампсии. Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(3):305-316. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-3-0-4>
6. D'Agostin M, Di Sipio Morgia C, Vento G, et al. Long-term implications of fetal growth restriction. World Journal of Clinical Cases. 2023;11(3):2855-2863. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i13.2855>
7. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(24):9739. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>
8. Chen J, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases in Normal Pregnancy and Preeclampsia. Progress in Molecular Biology and Translational Science. 2017;148:87-165. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.04.001>
9. Laronha H, Caldeira J. Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. Cells. 2020;9(5):1076. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9051076>
10. Hiden U, Ghaffari-Tabrizi N, Gauster M, et al. Membrane-type matrix metalloproteinase

1 regulates trophoblast functions and is reduced in fetal growth restriction. *American Journal of Pathology*. 2013;182(5):1563-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.01.011>

11. Zhu J, Zhong M, Pang ZJ, et al. Dysregulated expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors may participate in the pathogenesis of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Early Human Development*. 2014;90(10):657-664. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.08.007>

12. Su MT, Tsai PY, Tsai HL, et al. miR-346 and miR-582-3p-regulated EG-VEGF expression and trophoblast invasion via matrix metalloproteinases 2 and 9. *BioFactors*. 2017;43(2):210-219. DOI: <https://doi.org/10.1002/biof.1325>

13. Garcha D, Walker SP, MacDonald TM, et al. Circulating syndecan-1 is reduced in pregnancies with poor fetal growth and its secretion regulated by matrix metalloproteinases and the mitochondria. *Scientific Reports*. 2021;11(1):16595. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96077-1>

14. Şahin B, Soyer-Çalışkan C, Çelik S, et al. Midregional pro-adrenomedullin and matrix metalloproteinase-2 levels in intrauterine growth restriction and small gestational age pregnancies: biochemical diagnostic difference. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2021;34(12):1999-2005. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1846707>

15. Pei J, Li Y, Min Z, et al. MiR-590-3p and its targets VEGF, PIGF, and MMP9 in early, middle, and late pregnancy: their longitudinal changes and correlations with risk of fetal growth restriction. *Irish Journal of Medical Science*. 2022;191(3):1251-1257. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02664-6>

16. Laskowska M, Dymara-Konopka W, Szmit E, et al. Matrix metalloproteinase-3 in preeclamptic and normotensive pregnancies complicated by foetal growth restriction. *Heliyon*. 2023;9(7):e18105. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18105>

17. Jankovic-Karasoulos T, Furness DL, Leemaqz SY, et al. Maternal folate, one-carbon metabolism and pregnancy outcomes. *Maternal and Child Nutrition*. 2021;17(1):e13064. DOI: <https://doi.org/10.1111/mcn.13064>

18. Ducker GS, Rabinowitz JD. One-carbon metabolism in health and disease. *Cell Metabolism*. 2017;25(1):27-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.009>

19. Yeter A, Topcu HO, Guzel AI, et al. Maternal plasma homocysteine levels in intrauterine growth retardation. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2015;28(6):709-712. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.929110>

20. Jiang HL, Cao LQ, Chen HY. Blood folic acid, vitamin B12, and homocysteine levels in pregnant women with fetal growth restriction. *Genetics and Molecular Research*. 2016;15(4):gmr15048890. DOI: <http://dx.doi.org/10.4238/gmr15048890>

21. Liu C, Luo D, Wang Q, et al. Serum homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and subsequent events of adverse pregnancy outcome: The Sichuan Homocysteine study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2020;20:176. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-020-02860-9>

22. Gaiday A, Balash L, Tussupkaliyev A. The role of high concentrations of homocysteine for the development of fetal growth restriction. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*. 2022;44(4):352-359. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1743093>

23. Gremlich S, Nguyen D, Reymondin D, et al. Fetal MMP2/MMP9 polymorphisms and intrauterine growth restriction risk. *Journal of Reproductive Immunology*. 2007;74(1-2):143-151. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2007.02.001>

24. Edwards DRV, Romero R, Kusanovic JP, et al. Polymorphisms in maternal and fetal genes encoding for proteins involved in extracellular matrix metabolism alter the risk for small-for-gestational-age. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2011;24(2):362-380. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.497572>

25. Sakowicz A, Lisowska M, Biesiada L, et al. Association of Maternal and Fetal Single-Nucleotide Polymorphisms in Metalloproteinase (MMP1, MMP2, MMP3, and MMP9) Genes with Preeclampsia. *Disease Markers*. 2018;2018:1371425. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/1371425>

26. Gannoun MBA, Raguema N, Zitouni H, et al. MMP-2 and MMP-9 Polymorphisms and Preeclampsia Risk in Tunisian Arabs: A Case-Control Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(12):2647. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10122647>

27. Jia JP, Wu JH, Hu JR. Correlations of MMP-9 and PPAR γ gene polymorphisms with

occurrence of preeclampsia. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2022;26(3):771-778. DOI: https://doi.org/10.26355/eurrev_202202_27985

28. Yila TA, Sasaki S, Miyashita C, et al. Effects of maternal 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C Polymorphisms and tobacco smoking on infant birth weight in a Japanese population. *Journal of Epidemiology*. 2012;22(2):91-102. DOI: <https://doi.org/10.2188/jea.JE20110039>

29. Sukla KK, Tiwari PK, Kumar A, et al. Low birthweight (LBW) and neonatal hyperbilirubinemia (NNH) in an Indian cohort: Association of homocysteine, its metabolic pathway genes and micronutrients as risk factors. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e71587. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071587>

30. Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *European Journal of Medical Genetics*. 2015;58(1):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.10.004>

31. Tiwari D, Bose PD, Das S, et al. MTHFR (C677T) polymorphism and PR (PROGINS) mutation as genetic factors for preterm delivery, fetal death and low birth weight: A Northeast Indian population based study. *Meta Gene*. 2015;3:31-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2014.12.002>

32. Kanehisa M, Furumichi M, Sato Y, et al. KEGG for taxonomy-based analysis of pathways and genomes. *Nucleic Acids Research*. 2023;51(D1):D587-D592. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkac963>

33. Rothfels K, Milacic M, Matthews L, et al. Using the Reactome Database. *Current Protocols*. 2023;3(4):e722. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpz1.722>

34. Ward LD, Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Research*. 2016;44(D1):D877-81. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340>

35. Чурносоев ВИ. Ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с уровнем половых гормонов у больных гиперплазией эндометрия. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2025;11(2):243-262. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-3>

36. Mahachie John JM, Cattaert T, Lishout FV, et al. Lower-order effects adjustment in

quantitative traits model-based multifactor dimensionality reduction. *PLoS ONE*. 2012;7(1):e29594. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029594>

37. Пономарева ТА. Генетические варианты глобулина, связывающего половые гормоны, и гормональный профиль больных генитальным эндометриозом. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2025;11(1):75-90. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2025-11-1-0-4>

38. Kumar P, Henikoff S, Ng PC. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nature Protocols*. 2009;7:1073-1081. DOI: <https://doi.org/10.1038/nprot.2009.86>

39. Adzhubei I, Jordan DM, Sunyaev SR. Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Current Protocols in Human Genetics*. 2013;7:7.20. DOI: <https://doi.org/10.1002/0471142905.hg0720s76>

40. GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science*. 2020;369(6509):1318-1330. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaz1776>

41. Westra HJ, Peters MJ, Esko T, et al. Systematic identification of trans eQTLs as putative drivers of known disease associations. *Nature Genetics*. 2013;45(10):1238-1243. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.2756>

42. Yang M, Liang C, Swaminathan K, et al. A C9ORF72/SMCR8-containing complex regulates ULK1 and plays a dual role in autophagy. *Science Advances*. 2016;2(9):e1601167. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.1601167>

43. Gong JS, Kim GJ. The role of autophagy in the placenta as a regulator of cell death. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*. 2014;41(3):97-107. DOI: <https://doi.org/10.5653/cerm.2014.41.3.97>

44. Sellier C, Campanari ML, Corbier CJ, et al. Loss of C9ORF72 impairs autophagy and synergizes with polyQ Ataxin-2 to induce motor neuron dysfunction and cell death. *The EMBO Journal*. 2016;35(12):1276-1297. DOI: <https://doi.org/10.15252/embj.201593350>

45. Nakashima A, Yamanaka-Tatematsu M, Fujita N, et al. Impaired autophagy by soluble endoglin, under physiological hypoxia in early pregnant period, is involved in poor placentation in preeclampsia. *Autophagy*. 2013;9(3):303-316. DOI: <https://doi.org/10.4161/auto.22927>

46. Gao L, Qi HB, Kamana KC, et al. Excessive autophagy induces the failure of trophoblast invasion and vasculature: possible relevance to the pathogenesis of preeclampsia. *Journal of Hypertension*. 2015;33(1):106-117. DOI: <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000366>

47. Zhang S, Regnault TRH, Barker PL, et al. Placental adaptations in growth restriction. *Nutrients*. 2015;7(1):360-389. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7010360>

48. Dai Y, Li TH, He X, et al. The Effect and Mechanism of Asymmetric Dimethylarginine Regulating Trophoblastic Autophagy on Fetal Growth Restriction. *Reproductive Sciences*. 2021;28(7):2012-2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00442-w>

49. Jones P, Beckett E, Yates Z, et al. Converging evolutionary, environmental and clinical ideas on folate metabolism. *Exploratory Research and Hypothesis in Medicine*. 2016;1(3):34-41. DOI: <https://doi.org/10.14218/ERHM.2016.00003b>

50. Anderson DD, Stover PJ. SHMT1 and SHMT2 are functionally redundant in nuclear de novo thymidylate biosynthesis. *PLoS ONE*. 2009;4(6):e5839. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005839>

51. Li S, Wu Y, Gao Y, et al. Maternal hyperhomocysteinemia induces fetal growth restriction by suppressing angiogenesis at the maternal-fetal interface. *Cell and Bioscience*. 2026;16(1):17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13578-025-01529-0>

52. Engel SM, Olshan AF, Siega-Riz AM, et al. Polymorphisms in folate metabolizing genes and risk for spontaneous preterm and small-for-gestational age birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006;195(5):1231.e1-1231.e11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.07.024>

53. Yang QQ, Zhang Y, Yang J. Association Between SHMT1 rs1979277 Polymorphism and Risk of Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2022;44(3):e616-e622. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000002173>

54. Bahari G, Hashemi M, Naderi M, et al. Association of SHMT1 gene polymorphisms with the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in a sample of Iranian population. *Cellular and Molecular Biology*. 2016;62(2):45-51.

55. Li L, Ma Y, Jin C, et al. Polymorphism of cytosolic serine hydroxymethyltransferase and breast cancer risk: evidence from a meta-analysis. *Tumor Biology*. 2014;35(8):7361-7367. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13277-014-1964-3>

56. Lim U, Peng K, Shane B, et al. Polymorphisms in cytoplasmic serine hydroxymethyltransferase and methylenetetrahydrofolate reductase affect the risk of cardiovascular disease in men. *Journal of Nutrition*. 2005;135(8):1989-1994. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/135.8.1989>

57. Wernimont SM, Raiszadeh F, Stover PJ, et al. Polymorphisms in serine hydroxymethyltransferase 1 and methylenetetrahydrofolate reductase interact to increase cardiovascular disease risk in humans. *Journal of Nutrition*. 2011;141(2):255-260. DOI: <https://doi.org/10.3945/jn.110.132506>

References

1. Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;223(4):B2-B17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.010>
2. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, et al. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2020;47(1):81-98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.10.008>
3. 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: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-5>
4. 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>
5. Abramova MYu. Genetic markers of severe preeclampsia. *Research Results in Biomedicine*. 2022;8(3):305-316. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-3-0-4>
6. D'Agostin M, Di Sipio Morgia C, Vento G, et al. Long-term implications of fetal growth restriction. *World Journal of Clinical Cases*. 2023;11(3):2855-2863. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i13.2855>
7. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human

Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(24):9739. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>

8. Chen J, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2017;148:87-165. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.04.001>

9. Laronha H, Caldeira J. Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. *Cells*. 2020;9(5):1076. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9051076>

10. Hiden U, Ghaffari-Tabrizi N, Gauster M, et al. Membrane-type matrix metalloproteinase 1 regulates trophoblast functions and is reduced in fetal growth restriction. *American Journal of Pathology*. 2013;182(5):1563-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.01.011>

11. Zhu J, Zhong M, Pang ZJ, et al. Dysregulated expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors may participate in the pathogenesis of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Early Human Development*. 2014;90(10):657-664. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.08.007>

12. Su MT, Tsai PY, Tsai HL, et al. miR-346 and miR-582-3p-regulated EG-VEGF expression and trophoblast invasion via matrix metalloproteinases 2 and 9. *BioFactors*. 2017;43(2):210-219. DOI: <https://doi.org/10.1002/biof.1325>

13. Garcha D, Walker SP, MacDonald TM, et al. Circulating syndecan-1 is reduced in pregnancies with poor fetal growth and its secretion regulated by matrix metalloproteinases and the mitochondria. *Scientific Reports*. 2021;11(1):16595. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96077-1>

14. Şahin B, Soyer-Çalışkan C, Çelik S, et al. Midregional pro-adrenomedullin and matrix metalloproteinase-2 levels in intrauterine growth restriction and small gestational age pregnancies: biochemical diagnostic difference. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2021;34(12):1999-2005. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1846707>

15. Pei J, Li Y, Min Z, et al. MiR-590-3p and its targets VEGF, PIGF, and MMP9 in early, middle, and late pregnancy: their longitudinal changes and correlations with risk of fetal growth restriction. *Irish Journal of Medical Science*. 2022;191(3):1251-1257. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02664-6>

16. Laskowska M, Dymara-Konopka W, Szmit E, et al. Matrix metalloproteinase-3 in preeclamptic and normotensive pregnancies

complicated by foetal growth restriction. *Heliyon*. 2023;9(7):e18105. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18105>

17. Jankovic-Karasoulos T, Furness DL, Leemaqz SY, et al. Maternal folate, one-carbon metabolism and pregnancy outcomes. *Maternal and Child Nutrition*. 2021;17(1):e13064. DOI: <https://doi.org/10.1111/mcn.13064>

18. Ducker GS, Rabinowitz JD. One-carbon metabolism in health and disease. *Cell Metabolism*. 2017;25(1):27-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.009>

19. Yeter A, Topcu HO, Guzel AI, et al. Maternal plasma homocysteine levels in intrauterine growth retardation. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2015;28(6):709-712. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.929110>

20. Jiang HL, Cao LQ, Chen HY. Blood folic acid, vitamin B12, and homocysteine levels in pregnant women with fetal growth restriction. *Genetics and Molecular Research*. 2016;15(4):gmr15048890. DOI: <http://dx.doi.org/10.4238/gmr15048890>

21. Liu C, Luo D, Wang Q, et al. Serum homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and subsequent events of adverse pregnancy outcome: The Sichuan Homocysteine study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2020;20:176. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-020-02860-9>

22. Gaiday A, Balash L, Tussupkaliyev A. The role of high concentrations of homocysteine for the development of fetal growth restriction. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*. 2022;44(4):352-359. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1743093>

23. Gremlich S, Nguyen D, Reymondin D, et al. Fetal MMP2/MMP9 polymorphisms and intrauterine growth restriction risk. *Journal of Reproductive Immunology*. 2007;74(1-2):143-151. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2007.02.001>

24. Edwards DRV, Romero R, Kusanovic JP, et al. Polymorphisms in maternal and fetal genes encoding for proteins involved in extracellular matrix metabolism alter the risk for small-for-gestational-age. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2011;24(2):362-380. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.497572>

25. Sakowicz A, Lisowska M, Biesiada L, et al. Association of Maternal and Fetal Single-Nucleotide Polymorphisms in Metalloproteinase

- (MMP1, MMP2, MMP3, and MMP9) Genes with Preeclampsia. Disease Markers. 2018;2018:1371425. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/1371425>
26. Gannoun MBA, Raguema N, Zitouni H, et al. MMP-2 and MMP-9 Polymorphisms and Preeclampsia Risk in Tunisian Arabs: A Case-Control Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(12):2647. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10122647>
27. Jia JP, Wu JH, Hu JR. Correlations of MMP-9 and PPAR γ gene polymorphisms with occurrence of preeclampsia. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2022;26(3):771-778. DOI: https://doi.org/10.26355/eurrev_202202_27985
28. Yila TA, Sasaki S, Miyashita C, et al. Effects of maternal 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C Polymorphisms and tobacco smoking on infant birth weight in a Japanese population. *Journal of Epidemiology*. 2012;22(2):91-102. DOI: <https://doi.org/10.2188/jea.JE20110039>
29. Sukla KK, Tiwari PK, Kumar A, et al. Low birthweight (LBW) and neonatal hyperbilirubinemia (NNH) in an Indian cohort: Association of homocysteine, its metabolic pathway genes and micronutrients as risk factors. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e71587. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071587>
30. Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *European Journal of Medical Genetics*. 2015;58(1):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.10.004>
31. Tiwari D, Bose PD, Das S, et al. MTHFR (C677T) polymorphism and PR (PROGINS) mutation as genetic factors for preterm delivery, fetal death and low birth weight: A Northeast Indian population based study. *Meta Gene*. 2015;3:31-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2014.12.002>
32. Kanehisa M, Furumichi M, Sato Y, et al. KEGG for taxonomy-based analysis of pathways and genomes. *Nucleic Acids Research*. 2023;51(D1):D587-D592. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkac963>
33. Rothfels K, Milacic M, Matthews L, et al. Using the Reactome Database. *Current Protocols*. 2023;3(4):e722. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpz1.722>
34. Ward LD, Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Research*. 2016;44(D1):D877-81. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340>
35. Churnosov VI. Associations of polymorphic loci of candidate genes with the level of sex hormones in patients with endometrial hyperplasia. *Research Results in Biomedicine*. 2025;11(2):243-262. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-3>
36. Mahachie John JM, Cattaert T, Lishout FV, et al. Lower-order effects adjustment in quantitative traits model-based multifactor dimensionality reduction. *PLoS ONE*. 2012;7(1):e29594. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029594>
37. Ponomareva TA. Genetic variants of sex hormone-binding globulin and hormonal profile in patients with genital endometriosis. *Research Results in Biomedicine*. 2025;11(1):75-90. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2025-11-1-0-4>
38. Kumar P, Henikoff S, Ng PC. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nature Protocols*. 2009;7:1073-1081. DOI: <https://doi.org/10.1038/nprot.2009.86>
39. Adzhubei I, Jordan DM, Sunyaev SR. Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Current Protocols in Human Genetics*. 2013;7:7.20. DOI: <https://doi.org/10.1002/0471142905.hg0720s76>
40. GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science*. 2020;369(6509):1318-1330. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaz1776>
41. Westra HJ, Peters MJ, Esko T, et al. Systematic identification of trans eQTLs as putative drivers of known disease associations. *Nature Genetics*. 2013;45(10):1238-1243. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.2756>
42. Yang M, Liang C, Swaminathan K, et al. A C9ORF72/SMCR8-containing complex regulates ULK1 and plays a dual role in autophagy. *Science Advances*. 2016;2(9):e1601167. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.1601167>
43. Gong JS, Kim GJ. The role of autophagy in the placenta as a regulator of cell death. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*. 2014;41(3):97-107. DOI: <https://doi.org/10.5653/cerm.2014.41.3.97>
44. Sellier C, Campanari ML, Corbier CJ, et al. Loss of C9ORF72 impairs autophagy and

synergizes with polyQ Ataxin-2 to induce motor neuron dysfunction and cell death. *The EMBO Journal*. 2016;35(12):1276-1297. DOI: <https://doi.org/10.15252/embj.201593350>

45. Nakashima A, Yamanaka-Tatematsu M, Fujita N, et al. Impaired autophagy by soluble endoglin, under physiological hypoxia in early pregnant period, is involved in poor placentation in preeclampsia. *Autophagy*. 2013;9(3):303-316. DOI: <https://doi.org/10.4161/auto.22927>

46. Gao L, Qi HB, Kamana KC, et al. Excessive autophagy induces the failure of trophoblast invasion and vasculature: possible relevance to the pathogenesis of preeclampsia. *Journal of Hypertension*. 2015;33(1):106-117. DOI: <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000366>

47. Zhang S, Regnault TRH, Barker PL, et al. Placental adaptations in growth restriction. *Nutrients*. 2015;7(1):360-389. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7010360>

48. Dai Y, Li TH, He X, et al. The Effect and Mechanism of Asymmetric Dimethylarginine Regulating Trophoblastic Autophagy on Fetal Growth Restriction. *Reproductive Sciences*. 2021;28(7):2012-2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00442-w>

49. Jones P, Beckett E, Yates Z, et al. Converging evolutionary, environmental and clinical ideas on folate metabolism. *Exploratory Research and Hypothesis in Medicine*. 2016;1(3):34-41. DOI: <https://doi.org/10.14218/ERHM.2016.00003b>

50. Anderson DD, Stover PJ. SHMT1 and SHMT2 are functionally redundant in nuclear de novo thymidylate biosynthesis. *PLoS ONE*. 2009;4(6):e5839. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005839>

51. Li S, Wu Y, Gao Y, et al. Maternal hyperhomocysteinemia induces fetal growth restriction by suppressing angiogenesis at the maternal-fetal interface. *Cell and Bioscience*. 2026;16(1):17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13578-025-01529-0>

52. Engel SM, Olshan AF, Siega-Riz AM, et al. Polymorphisms in folate metabolizing genes and risk for spontaneous preterm and small-for-gestational age birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006;195(5):1231.e1-1231.e11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.07.024>

53. Yang QQ, Zhang Y, Yang J. Association Between SHMT1 rs1979277 Polymorphism and Risk of Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of*

Pediatric Hematology/Oncology. 2022;44(3):e616-e622. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000002173>

54. Bahari G, Hashemi M, Naderi M, et al. Association of SHMT1 gene polymorphisms with the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in a sample of Iranian population. *Cellular and Molecular Biology*. 2016;62(2):45-51.

55. Li L, Ma Y, Jin C, et al. Polymorphism of cytosolic serine hydroxymethyltransferase and breast cancer risk: evidence from a meta-analysis. *Tumor Biology*. 2014;35(8):7361-7367. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13277-014-1964-3>

56. Lim U, Peng K, Shane B, et al. Polymorphisms in cytoplasmic serine hydroxymethyltransferase and methylenetetrahydrofolate reductase affect the risk of cardiovascular disease in men. *Journal of Nutrition*. 2005;135(8):1989-1994. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/135.8.1989>

57. Wernimont SM, Raiszadeh F, Stover PJ, et al. Polymorphisms in serine hydroxymethyltransferase 1 and methylenetetrahydrofolate reductase interact to increase cardiovascular disease risk in humans. *Journal of Nutrition*. 2011;141(2):255-260. DOI: <https://doi.org/10.3945/jn.110.132506>

Статья поступила в редакцию 20 ноября 2025 г.

Поступила после доработки 15 января 2026 г.

Принята к печати 20 января 2026 г.

Received 20 November 2025

Revised 15 January 2026

Accepted 20 January 2026

Информация об авторе

Юлия Николаевна Решетникова, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: 130226@bsuedu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6123-4086>.

Information about the author

Yuliya N. Reshetnikova, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: 130226@bsuedu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6123-4086>.