



DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-3-0-2

УДК 575:618.3

# Полиморфные локусы гена *AQP1*, ассоциированные с развитием недостаточного роста плода

Е.В. Ижойкина<sup>1,2,3</sup> , Е.А. Трифонова<sup>1</sup> , М.М. Гавриленко<sup>1</sup> ,  
И.Г. Куценко<sup>2</sup> , В.А. Степанов<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,

Набережная реки Ушайки, д. 10, г. Томск, 634050, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет»,

Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050, Российская Федерация

<sup>3</sup> Областное государственное автономное учреждение здравоохранения

«Областной перинатальный центр имени И.Д. Евтушенко»,

ул. Ивана Черных, д. 96/1, г. Томск, 634063, Российская Федерация

Автор для переписки: Е.В. Ижойкина ([katushkabig@mail.ru](mailto:katushkabig@mail.ru))

## Резюме

**Актуальность:** Исследование причин недостаточного роста плода остается одним из приоритетных направлений в современном акушерстве. При отсутствии у матери общепризнанных факторов риска, генетические детерминанты нарушения антенатального развития приобретают особую значимость как современный и перспективный вектор в диагностике и понимании патогенеза данной патологии. **Цель исследования:** Изучить ассоциации полиморфных маркеров гена *AQP1* с клиническими формами недостаточного роста плода. **Материалы и методы:** Исследование проведено на выборке из 147 пациенток, беременность которых осложнилась развитием недостаточного роста плода, которые были подразделены на две подгруппы: Ia подгруппа включала пациенток с антенатально диагностированной задержкой роста плода (ЗРП) (n=80); к Ib подгруппе отнесены пациентки, беременность которых осложнилась формированием маловесного для гестационного возраста плода (МГВ) (n=67). Контрольную группу составили 150 женщин, беременность которых закончилась рождением ребенка с нормальными росто-весовыми показателями. Всем участникам исследования проведено генотипирование методом MALDI-TOF масс-спектрометрии на платформе «Sequenom MassARRAY4». **Результаты:** Впервые обнаружена ассоциация rs10253374 и rs4723022 гена *AQP1* с развитием ЗРП. Установлено, что рисковыми для ЗРП являются генотипы CC rs10253374 (ОШ=2,210; p=0,015) и AA rs4723022 (ОШ=2,261; p=0,026). Генотипические комбинации оказались информативными для выделения как рискованных сочетаний генотипов (CC rs10253374 и AA rs4723022), так и обладающих протективными свойствами (TC rs10253374 и GA rs4723022) в отношении развития ЗРП. Значимых ассоциаций между полиморфными маркерами гена *AQP1* и МГВ выявлено не было. При анализе ассоциаций изучаемых полиморфных локусов гена *AQP1* с клинико-лабораторными данными выявлено следующее: в контрольной группе при проведении комбинированного пренатального скрининга первого триместра, локус rs4723022

ассоциирован с значением риска задержки роста плода, рассчитанным в программном обеспечении Astraia. Наибольшее значение риска (637) отмечено для носительниц генотипа GA. В основной группе пациенток, у которых предыдущая беременность была осложнена недостаточным ростом плода, генотип AA встречался в 100% случаев. **Заключение:** Полученные данные позволяют предположить, что исследуемые полиморфные локусы гена AQP1 могут играть определенную роль в возникновении ЗРП. Требуется проведение новых исследований с расширенной выборкой для репликации полученных данных и применение передовых методов функциональной геномики для определения роли гена AQP1 в этиопатогенезе ЗРП.

**Ключевые слова:** задержка роста плода; малый для гестационного возраста плод; полиморфные маркеры; ген AQP1

**Для цитирования:** Ижойкина ЕВ, Трифонова ЕА, Гавриленко ММ, и др. Полиморфные локусы гена AQP1, ассоциированные с развитием недостаточного роста плода. Научные результаты биомедицинских исследований. 2026;12(3):377-392. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-3-0-2

# Polymorphisms of the aquaporin-1 gene associated with the fetal growth retardation development

Ekaterina V. Izhoykina<sup>1,2,3</sup> , Ekaterina A. Trifonova<sup>1</sup> ,  
Maria M. Gavrilenko<sup>1</sup> , Irina G. Kutsenko<sup>1</sup> , Vadim A. Stepanov<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,  
10 Ushayka River Emb., Tomsk, 634050, Russia

<sup>2</sup> Siberian State Medical University,  
2 Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia

<sup>3</sup> Yevtushenko Regional Perinatal Center,  
96/1 Ivan Chernykh St., Tomsk, 634063, Russia

Corresponding author: Ekaterina V. Izhoykina (katushkabig@mail.ru)

## Abstract

**Background:** The study of the insufficient fetal growth causes remains one of the priorities in modern obstetrics. In the absence of widely recognised maternal risk factors, genetic determinants of antenatal developmental disorders are particularly important in providing a modern, promising approach to diagnosing and understanding the pathogenesis of the pathology. **The aim of the study:** To study the associations between different polymorphisms of the AQP1 gene and the clinical manifestations of foetal growth restriction (FGR). **Materials and methods:** The study included 147 pregnant women whose pregnancies were complicated by insufficient fetal growth. They were divided into two subgroups: subgroup Ia comprised patients with antenatally diagnosed fetal growth restriction (n=80), and subgroup Ib included patients whose pregnancies resulted in the development of a small-for-gestational-age (SGA) fetus (n=67). The control group consisted of 150 women whose pregnancies culminated in the birth of infants with normal anthropometric parameters. All participants underwent genotyping using MALDI-TOF mass spectrometry on the Sequenom MassARRAY4 platform. **Results:** For the first time, an association of rs10253374 and rs4723022 of the AQP1 gene with the development of FGR was identified. The CC genotype of rs10253374 was found to confer an

increased risk (OR=2,210;  $p = 0.015$ ), while the AA genotype of rs4723022 was also associated with an elevated risk (OR=2,261;  $p = 0.026$ ). Genotypic combinations turned out to be informative for identifying both risky combinations of genotypes (CC rs10253374 and AA rs4723022) and those with protective properties (TC rs10253374 and GA rs4723022) in relation to the FGR development. No significant associations were found between polymorphic markers of the *AQP1* gene and SGA. The association analysis of the studied *AQP1* gene polymorphic loci with clinical and laboratory data revealed the following: in the control group, during combined first-trimester prenatal screening, the rs4723022 locus was associated with the fetal growth retardation risk value calculated in the Astraia software. The highest risk value (637) was observed for carriers of the GA genotype. In the main group of patients whose previous pregnancy was complicated by insufficient fetal growth, the AA genotype was found in 100% of cases. **Conclusion:** The obtained data suggest that the investigated polymorphisms of *AQP1* gene may play a certain role in the FGR development. Further studies with larger cohorts are needed to replicate these results, along with the application of advanced functional genomics approaches to elucidate the role of *AQP1* in the etiopathogenesis of FGR.

**Keywords:** fetal growth restriction; small for gestational age; gene polymorphism; *AQP1* gene

**For citation:** Izhoikina EV, Trifonova EA, Gavrilenko MM, et al. Polymorphisms of the aquaporin-1 gene associated with the fetal growth retardation development. Research Results in Biomedicine. 2026;12(3):377-392. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-3-0-2

**Введение.** Недостаточный рост плода (НРП) представляет собой осложненное течение беременности, при котором показатели физического развития плода не достигают установленных норм, соответствующих сроку гестации. Данное состояние определяется посредством ультразвукового обследования. В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями 2025 года, выделяют две клинические вариации НРП. К ним относятся задержка роста плода (ЗРП) и малый/маловесный для гестационного возраста плод (МГВ). Эти формы отличаются разными показателями отставания физических параметров плода, а также наличием или отсутствием нарушений кровотока, определяемых с помощью ультразвуковой доплерографии [1, 2]. Известно, что данная патология осложняет течение беременности в 10-25% случаев, определяя порой показания для досрочного родоразрешения, что усугубляет долгосрочные неблагоприятные последствия для здоровья ребенка, увеличивая долю хронических заболеваний в зрелом возрасте [3, 4, 5].

НРП относится к многофакторным заболеваниям. Его развитие связывают с воздействием материнских, плацентарных, фетальных или генетических факторов

[2, 6, 7]. При рассмотрении генетических факторов, приводящих к развитию НРП, выделяют наличие хромосомных аномалий (анеуплоидии, структурные аномалии хромосом); моногенных заболеваний; эпигенетических изменений [7, 8]. Так, известно, что трисомии по 13, 17, 18 хромосомам, помимо множественных врожденных пороков развития, зачастую сопровождаются ЗРП [9, 10]. Примерами структурных аномалий, которые могут приводить к НРП служит синдром кошачьего крика (делеция короткого плеча 5 хромосомы) и синдром Уильямса-Беремена (гетерозиготная делеция в районе хромосомы 7q11.23) [11, 12]. К развитию ранней (до 32 недели беременности) и тяжелой (предполагаемая масса плода менее 3-го перцентиля) ЗРП могут приводить моногенные заболевания, наиболее частыми из которых являются синдром Сильвера-Рассела, синдром Нунан, ахондроплазия, синдром Мейера-Горлина [8].

Особый интерес вызывает изучение недостаточного роста у плода с нормальным каритотипом. Известно, что значимым фактором аномального роста и развития плода может являться изменение экспрессии генов в плаценте [6]. Количество работ, изучающих генетические аспекты плацентарной недостаточности при НРП не

так обширно, и в основном они затрагивают изучение полиморфных маркеров генов фолатного цикла, провоспалительных цитокинов, факторов коагуляции, матриксных металлопротеиназ [13-16].

Важную роль в нормальном течении беременности, росте плода и поддержании гомеостаза амниотической жидкости играют аквапорины (*AQP*) – интегральные протеины, формирующие водные каналы, избирательно пропускающие молекулы воды [17, 18]. *AQP* представляют собой повсеместно присутствующие белки в тканях организма, и их наличие в плаценте не является исключением: в ней экспрессируется семь различных подтипов *AQP* (1, 3, 4, 5, 8, 9 и 11), которые критически важны для нормального течения беременности, регуляции объема амниотической жидкости и адекватного развития плода [18, 19]. В настоящее время научные изыскания, посвященные роли *AQP* в развитии осложнений беременности, акцентируют внимание на их корреляции с изменениями объема амниотической жидкости. Будучи трансмембранными белками, *AQP* выполняют фундаментальную функцию в перемещении воды через эпителиальные клетки, выстилающие амниотическую полость. Изменения в уровнях экспрессии этих белков, а также их активность, могут влиять на секрецию и реабсорбцию амниотической жидкости, приводя к развитию многоводия или маловодия – состояний, ассоциированных с повышенным риском перинатальных осложнений [20, 21].

Работы, фокусирующиеся на роли аквапоринов при плацентарной недостаточности, пока немногочисленны, но уже демонстрируют их потенциальное значение. Так, к примеру, изменения в экспрессии *AQP1* и *AQP4* показали ассоциацию с такими осложнениями беременности, как преэклампсия и гестационный диабет [22, 23]. Эти состояния, как известно, могут также приводить к нарушению роста плода. Следовательно, можно предположить, что аналогичные молекулярные механизмы лежат в основе

развития НРП, связанного с дисфункцией плацентарного транспорта воды.

Таким образом, представляет актуальность детальное изучение генетических детерминант различных типов аквапоринов, которые могут влиять на его экспрессию в плаценте у беременных с НРП, что позволит не только пролить свет на конкретные молекулярные пути, вовлеченные в развитие рассматриваемого осложнения беременности, но и стать основой для разработки новых диагностических маркеров и терапевтических стратегий в будущем, способствуя разработке персонализированного подхода к ведению беременности.

**Цель исследования.** Поиск ассоциаций полиморфных маркеров гена *AQP1* с клиническими формами недостаточного роста плода.

**Материалы и методы исследования.** В настоящем исследовании было проанализировано 297 образцов ДНК от пациенток с одноплодной беременностью, наступившей в естественном цикле и завершившаяся рождением живого ребенка на сроке 24 недели и более. Сбор биологического материала осуществлялся на базе ОГАУЗ «Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко» в городе Томске. Участницы исследования были дифференцированы на две когорты. Пациентки, беременность которых была осложнена развитием недостаточного роста плода, составили основную группу (I). Данная группа была подразделена на две подгруппы. В подгруппу Ia были включены пациентки с антенатально выявленной задержкой роста плода (ЗРП) (n=80). Подгруппа Ib охватила пациенток, у которых беременность осложнилась развитием маловесного для гестационного возраста плода (МГВ) (n=67). Критерии диагностики ЗРП и МГВ соответствовали текущему клиническому протоколу [1, 24]. В контрольную (II) группу вошли пациентки, беременность которых завершилась рождением здорового доношенного новорожденного с нормальными ростовесовыми показателями (n=150).

В контрольную (II) группу были включены женщины, чьи беременности закончились рождением доношенных новорожденных с нормальными антропометрическими показателями (n=150). Для определения соответствия параметров массы и роста новорожденных гестационной норме в постнатальном периоде использовались центильные таблицы INTERGROWTH-21. Этот подход был применен для подтверждения диагнозов ЗРП и МГВ, установленных во время беременности. Кроме того, данный метод позволил верифицировать нормальные показатели роста и веса у младенцев, включенных в контрольную группу [25].

Критерии включения и исключения из исследования были идентичны тем, что применялись нами в предыдущей работе [24]

В выборки основной и контрольной групп включались женщины русской национальности, проживающие на территории Томской области и не состоящие в родстве между собой.

У всех женщин предварительно было получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом СибГМУ (№9330 от 30.01.2023 г).

#### Характеристика пациентов

Группы исследования были сопоставимы по возрасту, ИМТ, социальному статусу и семейному положению.

При анализе акушерского анамнеза установлено, что изучаемые осложнения гестации достоверно чаще встречались в предыдущие беременности у групп пациенток ЗРП и МГВ, по сравнению с контролем ( $p_{Ia-II} < 0,001$  и  $p_{Ib-II} = 0,006$  соответственно). У 14,9% пациенток, относящихся к группе МГВ, в анамнезе были случаи преждевременных родов, что статистически значимо отличается от данных в группе контроля ( $p = 0,011$ ). При этом, в частоте встречаемости преэклампсии в анамнезе у женщин обеих групп существенных различий не обнаружено (табл. 1).

Таблица 1

### Краткая характеристика обследуемых групп

Table 1

#### Brief description of the survey groups

| Показатели                               | Подгруппа Ia, ЗРП (n=80) | Подгруппа Ib, МГВ (n=67) | Контрольная группа (n=150) | p-значение  |
|--|--------------------------|--------------------------|----------------------------|---|
| Возраст матери, полных лет, Me (Q1; Q3). | 30 (24; 34)              | 31 (25; 35)              | 30 (26; 34)                | $p_{Ia-II} = 0,666^*$<br>$p_{Ib-II} = 0,748^*$  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me (Q1; Q3).    | 21,6 (19; 25,2)          | 22,4 (19,7; 26,4)        | 22,6 (20,8; 25,9)          | $p_{Ia-II} = 0,078^*$<br>$p_{Ib-II} = 0,415^*$  |
| Вес новорожденного, гр., Me (Q1; Q3).    | 2245 (1937; 2390)        | 2680 (2540; 2750)        | 3350 (3067; 3650)          | <b><math>p_{Ia-II} &lt; 0,001^*</math></b><br><b><math>p_{Ib-II} &lt; 0,001^*</math></b>    |
| Акушерский анамнез, абс. (%)             |                          |                          |                            |   |
| НРП в анамнезе                           | 16 (20)                  | 9 (13,4)                 | 4 (2,7)                    | <b><math>p_{Ia-II} &lt; 0,001^{**}</math></b><br><b><math>p_{Ib-II} = 0,006^{**}</math></b> |
| Преждевременные роды                     | 6 (7,5)                  | 10 (14,9)                | 6 (4)                      | $p_{Ia-II} = 0,410^x$<br><b><math>p_{Ib-II} = 0,011^x</math></b>                            |
| Преэклампсия                             | 0 (0)                    | 4 (5,9)                  | 1 (0,7)                    | $p_{Ia-II} = 0,749^x$<br>$p_{Ib-II} = 0,056^x$  |

Примечание: Me (Q1;Q3) – значения медиан, 25-го и 75-го перцентилей;  $p_{Ia-II}$  – уровень статистической значимости различий между подгруппой ЗРП и контролем;  $p_{Ib-II}$  – уровень статистической значимости различий между подгруппой МГВ и контролем; ИМТ – индекс массы тела. НРП – недостаточный рост плода. \* – тест Манна-Уитни, \*\* – точный критерий Фишера, <sup>x</sup> – критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса. Полу жирным шрифтом выделены статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ).

Note: Me (Q1;Q3) – the values of the median, the 25th and 75th percentiles;  $p_{Ia-II}$  – the level of statistical significance of the differences between the FGR subgroup and the control;  $p_{Ib-II}$  – the level of statistical significance of the differences between the SGA subgroup and the control; BMI – body mass index. IFG – insufficient fetal growth. \* – the Mann-Whitney U test, \*\* – the Fisher's exact test, and <sup>x</sup> – the  $\chi^2$  test with Yates' correction. Statistically significant differences are highlighted in bold ( $p < 0.05$ ).

### Молекулярно-генетические методы

Материалом для исследования послужила венозная кровь в объеме 8-9 мл, взятая из локтевой вены. ДНК экстрагировали из цельной венозной крови стандартным методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование осуществляли методом MALDI-TOF масс-спектрометрии на платформе «Sequenom MassARRAY4». Экспериментальные исследования были выполнены на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием ЦКП «Медицинская

геномика» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

Полиморфные маркеры были выбраны с помощью базы данных RegulomeDB [26]. В исследование включены полиморфные маркеры, для которых *in silico* был обнаружен коэффициент регуляторного потенциала равный 1 в отношении экспрессии гена *AQP1*, а также была получена возможность мультиплексного генотипирования методом масс-спектрометрии. В таблице 2 представлена характеристика полиморфных маркеров гена *AQP1*, включенных в анализ ассоциаций с НРП.

Таблица 2

### Краткая характеристика полиморфных маркеров гена *AQP1*, включенных в анализ

Table 2

#### Brief characteristics of the polymorphic markers of the *AQP1* gene included in the analysis

| Полиморфный маркер | Локализация в гене | Локализация в хромосоме | Аллели | Предковый аллель |
|--------------------|--------------------|-------------------------|--------|------------------|
| rs10253374         | интрон             | chr7:30913434           | C/T    | T                |
| rs4723022          | межгенный регион   | chr7:30904850           | G/A    | G                |

Согласно аннотации с использованием базы данных FAVOR, вариант rs10253374 характеризуется высоким уровнем эпигенетической активности (aPC = 17,9; топ 2%), что свидетельствует о его расположении в области активного хроматина, потенциально соответствующей энхансеру или промотору [27]. Кроме того, показатель активности транскрипционных факторов (aPC = 13,1; топ 5%) указывает на возможное участие данного варианта в регуляции связывания транскрипционных факторов. Высокое значение показателя aPC для микроРНК (99,5; топ 0,1%) может свидетельствовать о потенциальном влиянии на сайты взаимодействия с микроРНК, несмотря на интронную локализацию варианта. Полиморфизм rs4723022 также демонстрирует признаки регуляторной активности: показатель aPC для транскрипционных факторов составляет 10,0 (топ 10%), что указывает на его возможную локализацию в регуляторных участках ДНК. Аналогично rs10253374, данный вариант характеризуется высоким значением aPC для микроРНК (99,5), что предполагает

потенциальное участие в посттранскрипционной регуляции. Анализ тканеспецифической активности показывает, что rs10253374 ассоциирован с эпигенетическими сигналами в клетках иммунной системы, головного мозга, лёгких (максимальный сигнал 5,5), а также нервной и соединительной тканей. В свою очередь, rs4723022 демонстрирует активность в иммунной системе, головном мозге, лёгких и мышечной ткани.

Согласно классификации RegulomeDB маркер rs10253374 обладает выраженным регуляторным потенциалом, так как полиморфизму присвоен ранг 1b (eQTL/caQTL + связывание транскрипционных факторов (TF) + любой мотив + след ДНКазы + пик ДНКазы) [27]. Данный вариант локализован в области сайта связывания с фактором транскрипции POLR2A (субъединица RPB1 ДНК-управляемой РНК-полимеразы II), являющейся ключевым элементом транскрипционного комплекса, обеспечивающим синтез мРНК и регуляцию экспрессии генов, участвующих в клеточном росте и дифференцировке. Данный вариант

упоминается только в одном исследовании, где продемонстрирована возможная связь с ультрафильтрацией и транспортировкой мочевины у детей с перитонеальным диализом [28]

Маркер rs4723022 характеризуется ещё более высоким регуляторным потенциалом 1a (eQTL/caQTL + связывание транскрипционных факторов (TF) + соответствующий мотив TF + соответствующий след ДНКазы + пик ДНКазы) и локализован в области связывания транскрипционного фактора KLF1 (Kruppel-подобный фактор 1), являющимся главным регулятором образования эритроцитов и отвечающим за переключение синтеза гемоглобина с фетального на взрослый. Литературных данных, связанных с анализом этого SNP не обнаружено.

Дополнительно показано, что оба варианта ассоциированы с регуляцией длиной некодирующей РНК CARS1-DT (данные GTEx), что указывает на их возможное участие в регуляторных сетях экспрессии генов [29].

По данным базы RegulationSpotter, для rs4723022 выявлены слабые, но тканеспецифические эпигенетические сигналы, включая метки H3K4me1 и участки открытого хроматина, преимущественно в иммунных клетках и фетальных тканях (мышцы, кишечник). Особый интерес представляет наличие сигнала в клетках трофобласта (H1-trophoblast), что указывает на потенциальную функциональную активность данного варианта в плаценте [30].

Оба варианта являются распространёнными в популяциях, при этом данные о их клинической патогенности в настоящее время отсутствуют.

Таким образом, полиморфные варианты rs10253374 и rs4723022 гена *AQP1* представляют собой некодирующие регуляторные SNP с высоким функциональным потенциалом. Совокупность данных (FAVOR, RegulomeDB, GTEx, RegulationSpotter) указывает на их участие в регуляции экспрессии генов на различных уровнях – от

изменения доступности хроматина и связывания транскрипционных факторов до возможного влияния на посттранскрипционные механизмы через микроРНК и длинные некодирующие РНК.

#### Статистический анализ

Для оценки нормальности распределения количественных данных применялся критерий Колмогорова-Смирнова. Поскольку в данном исследовании распределение не соответствовало нормальному, количественные показатели были представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me (Q1; Q3)). Для определения различий между группами использовался непараметрический статистический метод – тест Манна-Уитни. Статистическая значимость различий устанавливалась при  $p < 0,05$ .

Для анализа соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, рассчитанному по принципу равновесия Харди-Вайнберга, использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. Сравнение частот аллелей и генотипов в различных группах проводилось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса. В ситуациях, когда ожидаемое количество наблюдений в любой ячейке таблицы сопряженности было менее 5, применялся двусторонний точный тест Фишера. Для исследования связи полиморфных маркеров с ЗРП и МГВ рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с указанием его 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ).

Статистический анализ производился при использовании статистических пакетов Excel, SPSS Statistics 26.

**Результаты исследования.** Анализ распределения генотипов по изучаемым полиморфным локусам rs10253374, rs4723022 гена *AQP1* показал, что для всех локусов в исследуемых группах эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ).

В ходе анализа распределения изучаемых полиморфных вариантов гена *AQP1* у беременных группы недостаточного роста плода и контроля были

выявлены значимые различия только для варианта rs4723022 (табл. 3). Наблюдается тенденция к повышению частоты аллеля С

rs10253374 в группе НРП, однако это различие не было статистически значимо ( $p=0,05$ )

Таблица 3

**Распределение частот генотипов и аллелей, изученных полиморфных маркеров гена AQP1 в основной и контрольной группах**

Table 3

**Distribution of genotype and allele frequencies of the studied polymorphic markers of the AQP1 gene in the main and control groups**

| Локусы     | Генотип, аллель | НРП (n=147)<br>абс. (%) | Контроль (n=150)<br>абс. (%) | Значения критерия $\chi^2$<br>(уровень значимости) |
|------------|-----------------|-------------------------|------------------------------|--|
| rs10253374 | ТТ              | 13 (10)                 | 19 (13,2)                    | 4,610 (0,1)  |
|            | ТС              | 37 (28,5)               | 55 (38,2)                    |  |
|            | СС              | 80 (61,5)               | 70 (48,6)                    |  |
|            | Аллель Т        | 63 (24,2)               | 93 (32,3)                    | 3,973 (0,05)                                       |
|            | Аллель С        | 197 (75,8)              | 195 (67,7)                   |  |
| rs4723022  | GG              | 1 (0,8)                 | 6 (4,2)                      | <b>7,433 (0,025)</b>                               |
|            | GA              | 29 (22)                 | 46 (31,9)                    |  |
|            | AA              | 102 (77,2)              | 92 (63,9)                    |  |
|            | Аллель G        | 31 (11,7)               | 58 (20,1)                    | <b>6,573 (0,011)</b>                               |
|            | Аллель A        | 233 (88,3)              | 230 (79,9)                   |  |

Примечание: Полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия ( $p<0,05$ ).

Note: Statistically significant differences are highlighted in bold ( $p<0.05$ ).

При детальном анализе распределения полиморфных маркеров rs10253374 и rs4723022 гена AQP1 в подгруппах Ia и Ib выявлена их ассоциация только с развитием ЗРП (табл. 4). У пациенток данной подгруппы показано, что для rs10253374 гена AQP1 рисковым является генотип СС (ОШ=2,210; 95% ДИ 1,208-4,044;  $p=0,015$ ), рисковым выступает

аллель С ( $\chi^2=6,444$ ;  $p=0,012$ ). Для rs4723022 гена AQP1 рисковым для ЗРП является генотип АА (ОШ=2,261; 95% ДИ 1,149-4,450;  $p=0,026$ ), рисковым выступает аллель А ( $\chi^2=6,215$ ;  $p=0,013$ ). Из изученных полиморфных маркеров гена AQP1 не выявлено ни одного аллельного варианта, ассоциированного с развитием маловесного для гестационного возраста плода.

Таблица 4

**Распределение частот генотипов и аллелей изученных полиморфных вариантов в подгруппах недостаточного роста плода**

Table 4

**Distribution of genotype and allele frequencies of the studied polymorphic variants in subgroups of insufficient fetal growth**

| Локусы     | Генотип, аллель | ЗРП (n=80)<br>абс. (%) | Контроль (n=150)<br>абс. (%) | $\chi^2$ (p)                        | МГВ (n=67),<br>абс. (%) | Контроль (n=150)<br>абс. (%) | $\chi^2$ (p)               |
|------------|-----------------|------------------------|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------|----------------------------|
| rs10253374 | ТТ              | 5 (7,4)                | 19 (13,2)                    | 1,042 <sup>x</sup> (0,308)          | 8 (12,9)                | 19 (13,2)                    | 0,028 <sup>x</sup> (0,867) |
|            | ТС              | 17 (25)                | 55 (38,2)                    | 3,021 <sup>x</sup> (0,083)          | 20 (32,3)               | 55 (38,2)                    | 0,428 <sup>x</sup> (0,513) |
|            | СС              | 46 (67,6)              | 70 (48,6)                    | 6,009 <sup>x</sup> ( <b>0,015</b> ) | 34 (54,8)               | 70 (48,6)                    | 0,446 <sup>x</sup> (0,505) |
|            | С               | 109 (80,1)             | 195 (67,7)                   | 6,444 <sup>x</sup> ( <b>0,012</b> ) | 88 (70,9)               | 195 (67,7)                   | 0,042 <sup>x</sup> (0,838) |
| rs4723022  | GG              | 0 (0)                  | 6 (4,2)                      |                                     | 1 (1,6)                 | 6 (4,2)                      | 0,86 <sup>**</sup> (0,677) |
|            | GA              | 14 (20)                | 46 (31,9)                    | 2,765 <sup>x</sup> (0,097)          | 15 (24,2)               | 46 (31,9)                    | 0,905 <sup>x</sup> (0,342) |
|            | AA              | 56 (80)                | 92 (63,9)                    | 5,002 <sup>x</sup> ( <b>0,026</b> ) | 46 (74,2)               | 92 (63,9)                    | 1,641 <sup>x</sup> (0,201) |
|            | A               | 126 (90)               | 230 (79,9)                   | 6,215 <sup>x</sup> ( <b>0,013</b> ) | 107 (86,3)              | 230 (79,9)                   | 1,994 <sup>x</sup> (0,158) |

Примечание: \*\* – точный критерий Фишера; <sup>x</sup> – критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса; p – уровень значимости. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия ( $p<0,05$ ) относительно контрольной группы.  
Note: \*\* – the Fisher's exact test; <sup>x</sup> – the  $\chi^2$  test with Yates' correction; p – significance level. Statistically significant differences are highlighted in bold ( $p<0.05$ ).

Представляет интерес: не возрастает ли у пациенток вероятность развития ЗРП при сочетании двух рисков генотипов полиморфных локусов rs10253374 и rs4723022 гена *AQP1*? Проведенный нами анализ выявил, что как изолированное наличие рисков генотипов CC rs10253374 и AA rs4723022, так и их комбинация у пациенток сопряжены с

равным риском развития ЗРП, не демонстрируя синергетического эффекта (ОШ=2,425; 95%ДИ 1,335-4,404; p= 0,006). Генотипические комбинации оказались информативными и для выделения сочетаний генотипов, обладающих протективными свойствами в отношении развития ЗРП: для TC rs10253374 и GA rs4723022 ОШ=0,368, p= 0,048 (табл. 5).

Таблица 5

Распределение сочетания генотипов

Table 5

Distribution of genotype combinations

| Сочетания генотипов | ЗРП (n=80)<br>абс. (%) | Контроль (n=150)<br>абс. (%) | $\chi^2$ (p)                     | ОШ (95% ДИ)          |
|---------------------|------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------|
| TT+ GG              | 0                      | 3 (2,0)                      | 0,36 <sup>x</sup> (1)            | 0                    |
| TT+ GA              | 4 (5,9)                | 8 (5,6)                      | 0,01** (1)                       | 1,063 (0,309- 3,659) |
| TT+ AA              | 1 (1,5)                | 8 (5,6)                      | 1,99** (0,277)                   | 0,254 (0,031- 2,071) |
| TC+ GG              | 0                      | 3 (2,0)                      | 0,36 <sup>x</sup> (1)            | 0                    |
| TC+ GA              | 6 (8,8)                | 30 (20,8)                    | <b>3,912<sup>x</sup> (0,048)</b> | 0,368 (0,145- 0,932) |
| TC+ AA              | 11 (16,2)              | 22 (15,3)                    | 0,001 <sup>x</sup> (0,973)       | 1,070 (0,486- 2,356) |
| CC+ GG              | –                      | –                            | –                                | –                    |
| CC+ GA              | 2 (2,9)                | 8 (5,6)                      | 0,77** (0,505)                   | 0,515 (0,106-2,494)  |
| CC+ AA              | 44 (64,7)              | 62 (43,1)                    | <b>7,816<sup>x</sup> (0,006)</b> | 2,425 (1,335- 4,404) |

Примечание: \*\* – точный критерий Фишера; <sup>x</sup> - критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса; p – уровень значимости; ОШ – отношение шансов; 95%ДИ – доверительный интервал. Полу жирным шрифтом выделены статистически значимые отличия (p<0,05).

Note: \*\* – the Fisher's exact test; <sup>x</sup> – the  $\chi^2$  test with Yates' correction; p – significance level; OR – odds ratio; 95%CI – confidence interval. Statistically significant differences are highlighted (p<0.05).

Дополнительно, мы провели поиск ассоциаций полиморфных вариантов гена *AQP1* с диагностическими показателями программы Astraia (свободная  $\beta$ -субъединица хорионического гонадотропина человека, ассоциированный с беременностью плазменный белок А, пульсационный индекс в маточных артериях и среднее значение артериального давления), клиническими данными и лабораторными показателями первого триместра (уровень эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов в общем анализе крови; значения аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, глюкозы, креатинина, общего белка, общего билирубина, мочевины в биохимическом анализе крови, значения общего фибриногена, международного нормализованного отношения,

активированного частичного тромбопластинового времени и протромбинового времени в свертывающей системе крови) беременных. Выявлена значимая ассоциация для rs4723022 у пациенток контрольной группы с риском ЗРП, рассчитанным в программе Astraia, при проведении комбинированного пренатального скрининга первого триместра (N = 9,815; p = 0,007). Обращает на себя внимание, что в контрольной группе медианные значения риска ЗРП в зависимости от генотипа *AQP1* распределились следующим образом: для генотипа GA медиана риска составила 637, для генотипа AA – 456, а для генотипа GG – 205. Исследование полиморфных вариантов гена *AQP1* в основной группе выявило статистически значимую ассоциацию rs4723022 с анамнезом пациенток, предыдущая беременность

которых была осложнена развитием НРП. Анализ показал, что у данных пациенток генотип АА встречался в 100% случаев

( $\chi^2=8,192$ ,  $p=0,017$ ) (табл. 6). С остальными лабораторными данными первого триместра ассоциаций не выявлено.

Таблица 6

**Ассоциация полиморфных маркеров гена *AQP1* с клинико-лабораторными данными**

Table 6

**Association of polymorphic markers of the *AQP1* gene with clinical and laboratory data**

| SNP       | Генотип | N  | Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) | H (p)         | Показатель  | Группа   |
|-----------|---------|----|--------------------------------------|---------------|---|----------|
| rs4723022 | GA      | 41 | 637 (371; 1161)                      | 9,815 (0,007) | Риск задержки роста плода, рассчитанный в программном обеспечении Astraia | Контроль |
|           | AA      | 72 | 456 (279; 742)                       |               |   |          |
|           | GG      | 6  | 205 (89; 493)                        |               |   |          |
| rs4723022 | GA      | 0  | –                                    | 8,192 (0,017) | Отягощенный анамнез пациентки по недостаточному росту плода               | НРП      |
|           | AA      | 23 | –                                    |               |   |          |
|           | GG      | 0  | –                                    |               |   |          |

Примечание: N – количество человек; Me (Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>) – значение медианы, нижнего и верхнего квартилей; p – уровень статистической значимости; H – критерий Крускала-Уоллеса.

Note: N – number of people; Me (Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>) – the values of the median, the 25th and 75th percentiles; p – significance level; H – the Kruskal-Wallis test.

**Обсуждение.** Ген *AQP1* кодирует аквапорин-1 (AQP-1) – белок, принадлежащий к семейству водных каналов – аквапоринов, основная функция которых заключается в поддержании нормального объема амниотической жидкости во время беременности, путем регуляции транспорта воды через плазматическую мембрану клетки по осмотическому или гидростатическому градиентам [20]. Показано, что экспрессия *AQP1* во время беременности происходит в основном в эпителии амниона и цитотрофобластах хориона [18]. Важно отметить, что данный белок единственный из семейства аквапоринов экспрессия которого происходит в эндотелиальных клетках, что предполагает его участие в ангиогенезе в качестве проангиогенного фактора [18, 19]. Представляют интерес результаты исследований опухолевых клеток, показавшие взаимосвязь между повышенной экспрессии *AQP1* в клетках опухоли и усилением их пролиферативной и инвазивной активности, определяя неблагоприятный прогноз заболевания [17, 31, 32]. Учитывая представленную функциональную характеристику *AQP1*, можно предположить его вовлеченность этиопатогенез ЗРП на стадии формирования плаценты путем нарушения

процессов ангиогенеза с последующим неадекватным ремоделированием спиральных артерий, дисбаланса между клеточной пролиферацией и апоптозом, снижения инвазивной способности клеток [33, 34]. Данная гипотеза находит подтверждение в экспериментальном исследовании на мышинных моделях, которое показало ингибирующее влияние гена *AQP1* на развитие плаценты и плода у особей с нокаутом данного гена [35, 36].

При анализе оригинальных исследований мы не встретили работ, в которых рассматривается ассоциация гена *AQP1* с ЗРП. Большое количество работ посвящено изучению связи гена *AQP1* с объемом амниотической жидкости: так, Ding H. с соавторами установили значимую обратную корреляцию индекса амниотической жидкости и уровнем *AQP1* в плаценте у пациенток с преэклампсией [37]. Эти результаты согласуются с данными другой работы, показавшей снижение уровня *AQP1* в амниотической жидкости у пациенток с многоводием [21].

Можно предположить, что выявленные нами ассоциации полиморфных маркеров гена *AQP1* участвуют в предрасположенности к ЗРП через развитие плацентарной недостаточности. Не исключено влияние *AQP1* на изменение

экспрессии других аквапоринов как в плаценте, так и в плодных оболочках (AQP-8, AQP-9) [38]. Однако, данные предположения, несомненно, требуют подтверждения дальнейшими исследованиями с увеличением объема выборки и использованием методов функциональной геномики.

Таким образом, *AQP1* представляет собой перспективный объект для дальнейших исследований, углубленное изучение молекулярных механизмов которого позволит не только расширить функциональное значение *AQP1* в развитии недостаточного роста плода, но и разработать стратегии, направленные на модуляцию его активности для улучшения исходов беременности.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования впервые демонстрируют значимую ассоциацию полиморфных маркеров rs10253374 и rs4723022 гена *AQP1* с развитием ЗРП: для rs10253374 рисковым является генотип CC, для rs4723022 рисковым выступает генотип AA, увеличивая шанс развития ЗРП в 2,210 и 2,261 соответственно. Анализ генотипических комбинаций позволил выявить не только рисковые сочетания генотипов (CC rs10253374 и AA rs4723022), но и генотипы обладающие протективными свойствами (TC rs10253374 и GA rs4723022). Не найдено ассоциаций полиморфных маркеров изучаемого гена с МГВ. В контрольной группе выявлена значимая ассоциация rs4723022 с риском ЗРП, рассчитанным в программе Astraia. Исследование полиморфных вариантов гена *AQP1* в основной группе выявило статистически значимую ассоциацию rs4723022 с анамнезом пациенток, у которых предыдущая беременность была осложнена развитием НРП. Полученные результаты могут свидетельствовать о возможной роли изучаемого гена в формировании ЗРП, которая может быть реализована посредством изменения уровня экспрессии данного гена в плацентарной ткани.

## Информация о финансировании

Исследование выполнено за счет средств государственного задания по теме ФНИ № 122020200083-8.

## Financial support

This study was supported by the state assignment (Fundamental Scientific Research No. 122020200083-8).

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

## Список литературы

1. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода): клинические рекомендации. Москва; 2025.
2. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. Obstetrics and Gynecology. 2021;137(2):e16-e28. DOI: <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.00000000000004251>
3. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, et al. FIGO (International Federation of gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. International Journal of Gynaecology and Obstetrics. 2021;152(Suppl 1):3-57. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13522>
4. Benítez MMJ, Blanco JA, Clavijo JM, et al. Neurodevelopment outcome in children with fetal growth restriction at six years of age: a retrospective cohort study. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022;19(17):11043. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph191711043>
5. Гуменюк ЕГ, Ившин АА, Светова КС. Задержка роста плода как предиктор здоровья на протяжении будущей жизни. Акушерство и гинекология. 2024;3:5-12. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.277>
6. Nowakowska BA, Pankiewicz K, Nowacka U, et al. Genetic background of fetal growth restriction. International Journal of Molecular Sciences. 2021;23(1):36. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23010036>
7. Meler E, Sisterna S, Borrell A. Genetic syndromes associated with isolated fetal growth

restriction. *Prenatal Diagnosis*. 2020;40(4):432-446. DOI: <https://doi.org/10.1002/pd.5635>

8. Shi D, Cai L, Sun L. Genetics Etiologies Associated with fetal growth restriction. *Maternal-Fetal Medicine*. 2022;4(3):206-209. DOI: <https://doi.org/10.1097/FM9.0000000000000159>

9. Eggenhuizen GM, Go A, Koster MPH, et al. Confined placental mosaicism and the association with pregnancy outcome and fetal growth: a review of the literature. *Human Reproduction Update*. 2021;27(5):885-903. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab009>

10. Li L, Zhang X, Shi Q, et al. Ultrasonographic findings and prenatal diagnosis of complete trisomy 17p syndrome: a case report and review of the literature. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2021;35(1):e23582. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.23582>

11. Traisrisilp K, Yanase Y, Ake-Sittipaisarn S, et al. Prenatal sonographic features of Cri-du-Chat syndrome: a case report and analytical literature review. *Diagnostics*. 2022;12(2):421. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020421>

12. Wang Y, Liu C, Hu R, et al. Prenatal phenotype features and genetic etiology of the Williams-Beuren syndrome and literature review. *Frontiers in Pediatrics*. 2023;11:1141665. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1141665>

13. Ефремова ОА. Изучение роли межлокусных взаимодействий генов фолатного цикла и матриксных металлопротеиназ в формировании задержки роста плода. Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(1):36-55. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-3>

14. Решетникова ЮН, Пономаренко ИВ, Чурносоев ВМ, и др. Полиморфизм rs1801394 гена *MTRR* ассоциирован с массой тела новорожденного у беременных с задержкой роста плода. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2024;18(1):46-54. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.466>

15. Reshetnikova Y, Churnosova M, Stepanov V, et al. Maternal age at menarche gene polymorphisms are associated with offspring birth weight. *Life*. 2023;13(7):1525. DOI: <https://doi.org/10.3390/life13071525>

16. Гасымова ШР, Тютюнник ВЛ, Кан НЕ, и др. Маркеры задержки роста плода на основании изучения полиморфизма регуляторных регионов генов. *Акушерство и*

гинекология. 2024;11:76-82. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2024.162>

17. Charlestin V, Fulkerson D, Matus CEA, et al. Aquaporins: new players in breast cancer progression and treatment response. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:988119. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.988119>

18. Martínez N, Damiano AE. Aquaporins in Fetal Development. In: Yang B, editor. *Aquaporins. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1398. Singapore: Springer; 2023. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-981-19-7415-1\\_17](https://doi.org/10.1007/978-981-19-7415-1_17)

19. Hua Y, Ying X, Qian Y, et al. Physiological and pathological impact of AQP1 knockout in mice. *Bioscience Reports*. 2019;39(5):BSR20182303. DOI: <https://doi.org/10.1042/bsr20182303>

20. Обухова ЛЕ, Барсукова НИ, Кореновский ЮВ, и др. Аквапорины и их роль в регуляции водного гомеостаза плода. *Бюллетень медицинской науки*. 2020;3(19):43-53.

21. Guibourdenche J, Bonnet-Serrano F, Chaouch LY, et al. Amniotic aquaporins (AQP) in normal and pathological pregnancies: Interest in Polyhydramnios. *Reproductive Sciences*. 2021;28(10):2929-2938. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00677-1>

22. Zhang J, Jing S, Zhang H, et al. Low-dose aspirin prevents LPS-induced preeclampsia-like phenotype via AQP1 and the MAPK/ERK 1/2 pathway. *Placenta*. 2022;121:61-69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.03.007>

23. Shao H, Gao S, Ying X, et al. Expression and regulation of aquaporins in pregnancy complications and reproductive dysfunctions. *DNA and Cell Biology*. 2021;40(1):116-125. DOI: <https://doi.org/10.1089/dna.2020.5983>

24. Ижойкина ЕВ, Трифонова ЕА, Гавриленко ММ, и др. Оценка роли биохимических и биофизических параметров комбинированного пренатального скрининга первого триместра в развитии недостаточного роста плода. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(3):34-41. DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-34-41>

25. Рюмина ИИ, Байбарина ЕН, Нароган МВ, и др. Использование международных стандартов роста для оценки физического развития новорожденных и недоношенных детей. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2023;11(2):48-52. DOI:

<https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-2-48-52>

26. RegulomeDB [Электронный ресурс] [дата обращения: 01.02.2026]. URL: <https://www.regulomedb.org/regulome-search/>

27. FAVOR: Functional Annotation of Variants Online Resource [Электронный ресурс] [дата обращения 06.05.2026]. URL: <https://favor-beta.genohub.org/>

28. Yao J, Wang C, Fang X, et al. Correlation between polymorphisms of the aquaporin-1 gene and peritoneal function in children on chronic peritoneal dialysis. *Pediatric Nephrology*. 2026;41(1):193-202. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-025-06959-z>

29. GTEx Portal [Электронный ресурс] [дата обращения 06.05.2026]. URL: <https://gtexportal.org/home/>

30. RegulationSpotter [Электронный ресурс] [дата обращения 06.05.2026]. URL: <https://www.regulationspotter.org/>

31. Traberg-Nyborg L, Login FH, Edamana S, et al. Aquaporin-1 in breast cancer. *APMIS*. 2022;130(1):3-10. DOI: <https://doi.org/10.1111/apm.13192>

32. Moon CS, Moon D, Kang SK. Aquaporins in cancer biology. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:782829. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.782829>

33. Kosinska-Kaczynska K. Placental syndromes – a new paradigm in perinatology. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(12):7392 DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19127392>

34. Reppetti J, Gornalusse G, Etcheverry T. Aquaporin-1 and aquaporin-4 in human placental angiogenesis: insights into the critical interaction with caveolin-1. *Placenta*. 2025;168:111-123. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2025.06.008>

35. Zheng Z, Liu H, Beall M, et al. Role of aquaporin 1 in fetal fluid homeostasis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2014;27(5):505-510. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.820697>

36. Guo J, He H, Liu H, et al. Aquaporin-1, a New maternally expressed gene, regulates placental development in the mouse. *Biology of Reproduction*. 2016;95(2):40. DOI: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.138636>

37. Ding H, Ding Z, Zhao M, et al. Correlation of amniotic fluid index and placental aquaporin 1 levels in terms of preeclampsia.

*Placenta*. 2022;117:169-178. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.12.010>

38. Luo H, Liu Y, Song Y, et al. Aquaporin 1 affects pregnancy outcome and regulates aquaporin 8 and 9 expressions in the placenta. *Cell and Tissue Research*. 2020;381(3):543-554. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03221-w>

## References

1. Fetal growth restriction requiring maternal medical care (fetal growth restriction): clinical guidelines. Moscow; 2025. Russian.

2. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;137(2):e16-e28. DOI: <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.00000000000004251>

3. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, et al. FIGO (International Federation of gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2021;152(Suppl 1):3-57. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13522>

4. Benítez MMJ, Blanco JA, Clavijo JM, et al. Neurodevelopment outcome in children with fetal growth restriction at six years of age: a retrospective cohort study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(17):11043. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph191711043>

5. Gumeniuk EG, Ivshin AA, Svetova KS. Fetal growth retardation as a predictor of health during the future life. *Obstetrics and Gynecology*. 2024;3:5-12. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.277>

6. Nowakowska BA, Pankiewicz K, Nowacka U, et al. Genetic background of fetal growth restriction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;23(1):36. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23010036>

7. Meler E, Sisterna S, Borrell A. Genetic syndromes associated with isolated fetal growth restriction. *Prenatal Diagnosis*. 2020;40(4):432-446. DOI: <https://doi.org/10.1002/pd.5635>

8. Shi D, Cai L, Sun L. Genetics Etiologies Associated with fetal growth restriction. *Maternal-Fetal Medicine*. 2022;4(3):206-209. DOI: <https://doi.org/10.1097/FM9.0000000000000159>

9. Eggenhuizen GM, Go A, Koster MPH, et al. Confined placental mosaicism and the association with pregnancy outcome and fetal growth: a review of the literature. *Human*

Reproduction Update. 2021;27(5):885-903. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab009>

10. Li L, Zhang X, Shi Q, et al. Ultrasonographic findings and prenatal diagnosis of complete trisomy 17p syndrome: a case report and review of the literature. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2021;35(1):e23582. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.23582>

11. Trairisilp K, Yanase Y, Ake-Sittipaisarn S, et al. Prenatal sonographic features of Cri-du-Chat syndrome: a case report and analytical literature review. *Diagnostics*. 2022;12(2):421. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020421>

12. Wang Y, Liu C, Hu R, et al. Prenatal phenotype features and genetic etiology of the Williams-Beuren syndrome and literature review. *Frontiers in Pediatrics*. 2023;11:1141665. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1141665>

13. Efremova OA. Studying the role of interlocus interactions of folate cycle genes and matrix metalloproteinases in the formation of fetal growth retardation. *Research Results in Biomedicine*. 2022;8(1):36-55. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-3>

14. Reshetnikova YuN, Ponomarenko IV, Churnosov VM, et al. MTRR gene rs1801394 polymorphism is associated with neonatal birth weight in pregnant women with fetal growth retardation. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(1):46-54. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.466>

15. Reshetnikova Y, Churnosova M, Stepanov V, et al. Maternal age at menarche gene polymorphisms are associated with offspring birth weight. *Life*. 2023;13(7):1525. DOI: <https://doi.org/10.3390/life13071525>

16. Gasymova ShR, Tyutyunnik VL, Kan NE, et al. Markers for fetal growth restriction based on the study of the polymorphism of gene regulatory regions. *Obstetrics and Gynecology*. 2024;11:76-82. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2024.162>

17. Charlestin V, Fulkerson D, Matus CEA, et al. Aquaporins: new players in breast cancer progression and treatment response. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:988119. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.988119>

18. Martínez N, Damiano AE. Aquaporins in Fetal Development. In: Yang B, editor. *Aquaporins. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1398. Singapore: Springer; 2023.

DOI: [https://doi.org/10.1007/978-981-19-7415-1\\_17](https://doi.org/10.1007/978-981-19-7415-1_17)

19. Hua Y, Ying X, Qian Y, et al. Physiological and pathological impact of AQP1 knockout in mice. *Bioscience Reports*. 2019;39(5):BSR20182303. DOI: <https://doi.org/10.1042/bsr20182303>

20. Obukhova LE, Barsukova NI, Korenovsky YV, et al. Aquaporins and their role in the regulation of fetal water homeostasis. *Bulletin of Medical Science*. 2020;3(19):43-53. Russian.

21. Guibourdenche J, Bonnet-Serrano F, Chaouch LY, et al. Amniotic aquaporins (AQP) in normal and pathological pregnancies: Interest in Polyhydramnios. *Reproductive Sciences*. 2021;28(10):2929-2938. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00677-1>

22. Zhang J, Jing S, Zhang H, et al. Low-dose aspirin prevents LPS-induced preeclampsia-like phenotype via AQP1 and the MAPK/ERK 1/2 pathway. *Placenta*. 2022;121:61-69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.03.007>

23. Shao H, Gao S, Ying X, et al. Expression and regulation of aquaporins in pregnancy complications and reproductive dysfunctions. *DNA and Cell Biology*. 2021;40(1):116-125. DOI: <https://doi.org/10.1089/dna.2020.5983>

24. Izhoykina EV, Trifonova EA, Gavrilenko MM, et al. Evaluation of the role of biochemical and biophysical parameters of combined prenatal screening of the first trimester in the of insufficient fetal growth development. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(3):34-41. Russian. DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-34-41>

25. Ryumina II, Baibarina EN, Narogan MV, et al. The usage of the international growth standards to assess the physical development of newborn and premature children. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2023;11(2):48-52. Russian. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-2-48-52>

26. RegulomeDB [Internet] [cited 2026 Feb 01]. Available from: <https://www.regulomedb.org/regulome-search/>

27. FAVOR: Functional Annotation of Variants Online Resource [Internet] [cited 2026 May 06]. Available from: <https://favor-beta.genohub.org/>

28. Yao J, Wang C, Fang X, et al. Correlation between polymorphisms of the aquaporin-1 gene and peritoneal function in children on chronic peritoneal dialysis. *Pediatric*

- Nephrology. 2026;41(1):193-202. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-025-06959-z>
29. GTEx Portal [Internet] [cited 2026 May 06]. Available from: <https://gtexportal.org/home/>
30. RegulationSpotter [Internet] [cited 2026 May 06]. Available from: <https://www.regulationspotter.org/>
31. Traberg-Nyborg L, Login FH, Edamana S, et al. Aquaporin-1 in breast cancer. *APMIS*. 2022;130(1):3-10. DOI: <https://doi.org/10.1111/apm.13192>
32. Moon CS, Moon D, Kang SK. Aquaporins in cancer biology. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:782829. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.782829>
33. Kosinska-Kaczynska K. Placental syndromes – a new paradigm in perinatology. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(12):7392 DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19127392>
34. Reppetti J, Gornalusse G, Etcheverry T. Aquaporin-1 and aquaporin-4 in human placental angiogenesis: insights into the critical interaction with caveolin-1. *Placenta*. 2025;168:111-123. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2025.06.008>
35. Zheng Z, Liu H, Beall M, et al. Role of aquaporin 1 in fetal fluid homeostasis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2014;27(5):505-510. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.820697>
36. Guo J, He H, Liu H, et al. Aquaporin-1, a New maternally expressed gene, regulates placental development in the mouse. *Biology of Reproduction*. 2016;95(2):40. DOI: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.138636>
37. Ding H, Ding Z, Zhao M, et al. Correlation of amniotic fluid index and placental aquaporin 1 levels in terms of preeclampsia. *Placenta*. 2022;117:169-178. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.12.010>
38. Luo H, Liu Y, Song Y, et al. Aquaporin 1 affects pregnancy outcome and regulates aquaporin 8 and 9 expressions in the placenta. *Cell and Tissue Research*. 2020;381(3):543-554. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03221-w>

Статья поступила в редакцию 17 марта 2026 г.  
Поступила после доработки 23 апреля 2026 г.  
Принята к печати 7 мая 2026 г.

Received 17 March 2026  
Revised 23 April 2026  
Accepted 7 May 2026

### Информация об авторах

**Екатерина Владимировна Ижойкина**, соискатель кафедры медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»; врач акушер-гинеколог ОГАУЗ «Областной перинатальный центр имени И.Д. Евтушенко», г. Томск, Российская Федерация, E-mail: [katushkabig@mail.ru](mailto:katushkabig@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9273-6371>.

**Екатерина Александровна Трифонова**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ медицинской генетики, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация, E-mail: [ekaterina.trifonova@medgenetics.ru](mailto:ekaterina.trifonova@medgenetics.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1311-7403>.

**Мария Михайловна Гавриленко**, младший научный сотрудник НИИ медицинской генетики, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация, E-mail: [maria.gavrilenko@medgenetics.ru](mailto:maria.gavrilenko@medgenetics.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9526-8581>.

**Ирина Георгиевна Куценко**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск, Российская Федерация, E-mail: [kutsenko.ig@ssmu.ru](mailto:kutsenko.ig@ssmu.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8495-8210>.

**Вадим Анатольевич Степанов**, академик РАН, доктор биологических наук, профессор, директор НИИ медицинской генетики, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация, E-mail: [vadim.stepanov@medgenetics.ru](mailto:vadim.stepanov@medgenetics.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5166-331X>.

### Information about the authors

**Ekaterina V. Izhoikina**, Applicant at the Department of Medical Genetics Tomsk National Research Medical Center; Assistance Lecturer at the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University; Obstetrician-Gynecologist, Yevtushenko Regional Perinatal Center, Tomsk, Russia, E-mail:

katushkabig@mail.ru, ORCID:  
<https://orcid.org/0009-0007-9273-6371>.

**Ekaterina A. Trifonova**, Cand. Sci. (Medicine),  
Senior Researcher at the Research Institute of  
Medical Genetics, Tomsk National Research  
Medical Center, Russian Academy of Sciences,  
Tomsk, Russia, E-mail:  
ekaterina.trifonova@medgenetics.ru, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0003-1311-7403>.

**Maria M. Gavrilenko**, Junior Researcher at the  
Research Institute of Medical Genetics, Tomsk  
National Research Medical Center, Russian  
Academy of Sciences, Tomsk, Russia, E-mail:  
maria.gavrilenko@medgenetics.ru, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0002-9526-8581>.

**Irina G. Kutsenko**, Doct. Sci. (Medicine),  
Professor, Head of the Department of Obstetrics  
and Gynecology, Siberian State Medical  
University, Tomsk, Russia, E-mail:  
kutsenko.ig@ssmu.ru, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0002-8495-8210>.

**Vadim A. Stepanov**, Academician of the Russian  
Academy of Sciences, Doct. Sci. (Biology),  
Professor, Director of the Research Institute of  
Medical Genetics, Tomsk National Research  
Medical Center, Russian Academy of Sciences,  
Tomsk, Russia, E-mail:  
vadim.stepanov@medgenetics.ru, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0002-5166-331X>.