

ОЦЕНКА СОВМЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ГЕМОСТАЗА И МЕТАБОЛИЗМА ФОЛАТОВ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Альбина Халимбековна Гапурова[✉], Анна Владимировна Морозкина,
Мария Леонидовна Сафронова, Максим Юрьевич Донников,
Людмила Васильевна Коваленко

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

Аннотация. Настоящее исследование посвящено оценке вклада генетического полиморфизма генов системы гемостаза и метаболизма фолатов в развитие больших акушерских синдромов. Целью работы являлось определение ассоциаций между генетическими полиморфизмами и клиническими проявлениями данной патологии. В исследование вошли 248 беременных женщин, разделенных на группу с акушерскими синдромами ($n = 129$) и контрольную группу ($n = 119$). Генотипирование проводилось по 12 полиморфным локусам, ассоциированным с гемостазом и метаболизмом фолатов. Анализ частотного распределения аллелей не выявил статистически значимых различий между группами. Однако оценка относительного риска показала связь полиморфных вариантов генов, кодирующих факторы свертывания, тромбоцитарные рецепторы и ферменты фолатного цикла, с повышенным риском развития больших акушерских синдромов. Методом многофакторного уменьшения размерности построена модель синергичного взаимодействия полиморфизмов *F13*, *SERPINE1* и *MTHFR*, влияющих на риск развития акушерской патологии. Результаты демонстрируют сложный характер генетической предрасположенности к большим акушерским синдромам и необходимость дальнейших исследований для разработки прогностических моделей, интегрирующих генетические и клинические факторы риска.

Ключевые слова: большие акушерские синдромы, невынашивание беременности, однонуклеотидные полиморфизмы, гемостаз, фолатный цикл

Шифр специальности: 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Для цитирования: Гапурова А. Х., Морозкина А. В., Сафронова М. Л., Донников М. Ю., Коваленко Л. В. Оценка совместного действия генетических факторов гемостаза и метаболизма фолатов в развитии осложнений беременности // Вестник СурГУ. Медицина. 2026. Т. 19, № 2. С. 33–41. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2026-2-4>.

Original article

ASSESSING SYNERGY OF HEMOSTASIS AND FOLATE METABOLISM GENETIC FACTORS IN PREGNANCY COMPLICATIONS DEVELOPMENT

Albina Kh. Gapurova[✉], Anna V. Morozkina, Maria L. Safronova,
Maksim Yu. Donnikov, Lyudmila V. Kovalenko

Surgut State University, Surgut, Russia

Abstract. The research assesses how genetic polymorphisms of hemostasis and folate metabolism affect the great obstetrical syndromes development. The article is devoted to identifying the correlation between the pathology's genetic polymorphisms and clinical manifestations. The investigation involves 248 pregnant women divided into a group having the specified syndromes ($n = 129$) and a control group ($n = 119$). Here, genotyping comprises 12 polymorphic loci associated with hemostasis and folate metabolism. The analysis of the allele frequency distribution reveals no profound differences between the groups. However, the relative risk evaluation demonstrates a connection between polymorphic gene variants, which are responsible for coagulation, platelet receptors, and folate cycle enzymes, and an increased possibility of the great obstetrical syndromes' progression. Using multifactor dimensionality reduction, the authors designed a model of the synergetic relation between polymorphisms *F13*, *SERPINE1*, and *MTHFR*, which increase the obstetrical pathology risk. The findings show the complexity of genetic disposition to the great obstetrical syndromes. Further investigation is required to develop a prediction model that would integrate both genetic and clinical risk factors.

Keywords: the great obstetrical syndromes, pregnancy loss, single-nucleotide polymorphisms, hemostasis, folate cycle

Code: 3.1.4. Obstetrics and Gynaecology.

For citation: Gapurova A. Kh., Morozkina A. V., Safronova M. L., Donnikov M. Yu., Kovalenko L. V. Assessing synergy of hemostasis and folate metabolism genetic factors in pregnancy complications development. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2026;19(2):33–41. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2026-2-4>.

ВВЕДЕНИЕ

Комплекс гестационных осложнений, объединенных под термином «большие акушерские синдромы» (БАС), включающий преэклампсию, преждевременные роды, задержку внутриутробного развития плода и другие патологические состояния, представляет собой значимую проблему в современном акушерстве ввиду его существенного вклада в показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Патогенетические механизмы, лежащие в основе данных синдромов, характеризуются сложностью и мультифакторностью, что обусловлено взаимодействием генетической предрасположенности, факторов внешней среды и генотип-фенотипических взаимодействий между матерью и плодом [1].

Особую роль в развитии гестационных осложнений играют тромбофилические состояния и нарушения метаболизма фолатов, детерминированные генетическим полиморфизмом, оказывающие влияние на маточно-плацентарную перфузию и процессы метилирования [2, 3]. В связи с этим настоящее исследование направлено на оценку совместного влияния генетических факторов, связанных с гемостазом и метаболизмом фолатов, на риск развития осложнений беременности, что позволит верифицировать группы риска с высокой степенью точности и разработать эффективные стратегии персонализированной профилактики гестационных осложнений.

Цель – определение факторов потенциального влияния генетических полиморфизмов генов системы гемостаза и метаболизма фолатов и их связи с развитием больших акушерских синдромов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 248 беременных женщин, наблюдавшихся в Сургутской городской клинической поликлинике № 1 и в Сургутском окружном клиническом центре охраны материнства и детства в период с августа 2022 г. по декабрь 2024 г. Основную группу составили пациентки с различными нозологическими формами БАС ($n = 129$), включая преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, преэклампсию и задержку развития плода. Контрольную группу сформировали условно здоровые беременные, не имеющие осложнений гестации.

До включения в исследование у всех участниц было получено письменное информированное добровольное согласие, одобренное локальным этическим комитетом Сургутского государственного университета (протокол № 04 от 12.07.2022). Все женщины подвергались комплексному клинико-лабораторному и инструментальному обследованию в условиях клинических учреждений.

Критериями исключения из исследования являлись: наличие инфекции вируса иммунодефицита человека; беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий; многоплодная беременность; наличие соматических и гинекологических заболеваний, оказываю-

щих влияние на репродуктивную функцию, а также отсутствие информированного добровольного согласия.

Забор венозной крови у доноров и последующая обработка полученных образцов осуществлялись в соответствии со стандартными операционными процедурами, разработанными сотрудниками лаборатории и валидованными согласно рекомендациям, изложенным в Национальном руководстве по биобанкированию [4]. Транспортировка образцов цельной крови и ее дальнейшее аликвотирование производились в течение двух часов с момента забора при строгом соблюдении температурного режима (+4 °C). После аликвотирования образцы помещались на криохранилище при температуре –80 °C в лабораторию «Биобанк Югры».

Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови осуществляли в ламинарном боксе 2-го класса II А «АМС–МЗМО» с использованием набора реагентов «ПРОБА-РАПИД» (ДНК-Технология, Россия) согласно протоколу производителя.

Молекулярно-генетический анализ. Идентификация однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов, ассоциированных с нарушениями в системе гемостаза и метаболизме фолатов, проводилась методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием коммерческих наборов «Генетика гемостаза» и «Генетика метаболизма фолатов» (ДНК-Технология, Россия). Генотипирование выполнялось по 12 полиморфным локусам: $F2 - 20210G/A$, $F5 - 1691G/A$, $F7 - 10976G/A$, $F13 - 103G/T$, $FGB - -455G/A$, $ITGA2 - 807C/T$, $ITGB3 - 1565T/C$, $SERPINE1 - -6755G/4G$, $MTHFR - 677C/T$, $MTHFR - 1298A/C$, $MTR - 2756A/G$, $MTRR - 66A/G$.

Статистический анализ. Оценка межгрупповых различий в частотах аллелей проводилась посредством расчета относительной частоты (A) встречаемости полиморфизмов с использованием программного обеспечения Microsoft Excel (MS Office). Статистическая значимость различий частот в исследуемых группах рассчитывалась с использованием критерия χ^2 Пирсона. Результаты анализа считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$ [5]. Для оценки ассоциации между наличием ОНП и риском развития БАС рассчитывали относительный риск (RR) по формуле:

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)},$$

где a – количество пациенток с БАС, имеющих данный генотип; b – количество пациенток с БАС, не имеющих данный генотип; c – количество условно здоровых женщин, имеющих данный генотип; d – количество условно здоровых женщин, не имеющих данный генотип [6].

Интерпретация RR проводилась следующим образом: $RR = 1$ – отсутствие ассоциации между наличием ОНП и вероятностью наступления исхода, то есть развития БАС; $RR > 1$ – наличие положительной корреляции (увеличение риска развития БАС);

RR < 1 – наличие отрицательной корреляции (снижение риска развития БАС).

Для идентификации и описания эпистатических взаимодействий между исследуемыми генами применялся метод многофакторного уменьшения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR) с использованием программного обеспечения MDR 3.0.2, основанный на принципе комбинаторного раз-

биения и редукции данных для анализа количественных признаков [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ частотного распределения полиморфных вариантов в исследуемых группах (беременные с гестационными осложнениями и контрольная группа) не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости ОНП генов системы гемостаза и фолатного цикла в исследуемых группах по аллельным вариантам

Ген	Аллельный вариант	Частота				χ^2	p	RR
		группа женщин с БАС (n = 129), есть/нет		контрольная группа (n = 119), есть/нет				
F2	ГГ	126	3	118	1	0,860	0,354	0,985
	ГА	3	126	1	118	0,860	0,354	2,767
	АА	0	129	0	119	–	–	0,000
F5	ГГ	122	7	117	2	2,483	0,116	0,962
	ГА	6	123	2	117	1,750	0,186	2,767
	АА	1	128	0	119	0,926	0,336	0,000
F7	ГГ	90	39	89	30	0,778	0,378	0,933
	ГА	37	92	29	90	0,589	0,443	1,177
	АА	2	127	1	118	0,261	0,610	1,845
F13	ГГ	87	42	70	49	1,979	0,160	1,147
	ГТ	35	94	42	77	1,926	0,166	0,769
	ТТ	7	122	7	112	0,024	0,877	0,922
FGB	ГГ	79	50	74	45	0,023	0,879	0,985
	ГА	45	84	39	80	0,123	0,726	1,064
	АА	5	124	6	113	0,199	0,656	0,769
ITGA2	ЦЦ	44	85	55	64	3,785	0,052	0,738
	ЦТ	65	64	48	71	2,521	0,113	1,249
	ТТ	20	109	16	103	0,211	0,646	1,153
ITGB3	ТТ	97	32	92	27	0,153	0,696	0,973
	ТЦ	29	100	26	93	0,014	0,905	1,029
	ЦЦ	3	126	1	118	0,860	0,354	2,767
SERPINE1	5Г5Г	32	97	28	91	0,055	0,815	1,054
	5Г4Г	58	71	66	53	2,730	0,099	0,811
	4Г4Г	39	90	25	94	2,751	0,098	1,439
MTHFR677	ЦЦ	61	68	64	55	1,044	0,307	0,879
	ЦТ	60	69	47	72	1,242	0,266	1,178
	ТТ	8	121	8	111	0,028	0,868	0,922
MTHFR1298	АА	66	63	55	64	0,606	0,437	1,107
	АЦ	51	78	54	65	0,866	0,353	0,871
	ЦЦ	12	117	10	109	0,062	0,804	1,107
MTR2756	АА	77	52	59	60	2,555	0,110	1,204
	АГ	48	81	53	66	1,377	0,241	0,835
	ГГ	4	125	7	112	1,130	0,288	0,527
MTRR66	АА	27	102	25	94	0,000	0,988	0,996
	АГ	61	68	57	62	0,009	0,924	0,987
	ГГ	41	88	37	82	0,014	0,907	1,022

Примечание: χ^2 – критерий χ^2 Пирсона; p – уровень значимости; RR – относительный риск; А – аденин; Г – гуанин; Ц – цитозин; Т – тимин; F2 – протромбин; F5 – проакцелерин; F7 – проконвертин; F13 – фибринолизин; ITGA2 – интегрин альфа-2; ITGB3 – интегрин бета-3; SERPINE1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа; MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза; MTR – метионинсинтаза; MTRR – метионинсинтазаредуктаза. Составлено авторами.

В то же время следует отметить высокую частоту встречаемости полиморфизмов как у беременных с БАС, так и в контрольной группе. Количество выявленных полиморфизмов варьировало от 1 до 8 (рис. 1), при этом у 81 (62,8 %) женщины с БАС было идентифицировано 5 и более ОНП. Наиболее часто встречающимся вариантом полиморфизма в обеих группах являлся *MTRR*: 66A/Г.

Несмотря на то что носительство полиморфизма в гене протромбина (*F2*: 20210Г/А) и мутации Лейдена (*F5*: 1691Г/А) часто ассоциируют с развитием гестационных осложнений и тромбозов [8, 9], результаты настоящего исследования продемонстрировали крайне низкую частоту данных полиморфных вариантов в обеих группах (< 6 % в основной, < 3 % в контрольной) (рис. 2), что соответствует данным, представленным в ряде других публикаций [10].

Мутация гена *F13*: 103Г/Т была обнаружена у 32,56 % беременных женщин с БАС и 41,18 % женщин контрольной группы (рис. 3). Результаты оценки относительного риска (RR) также показали, что вероятность развития БАС коррелирует с наличием нормального гомозиготного варианта 103ГГ (RR > 1). Последнее подтверждает протективную роль генотипа *F13*: 103Г/Т в отношении акушерских патологий, реализуемую посредством снижения активности фактора XIII и формирования фибриновых сгустков с меньшей плотностью [11].

При анализе частоты распространения аллелей гена *ITGA2* было установлено, что среди беременных с осложненным течением гестации частота встречаемости гетерозиготной формы была зафиксирована на уровне 50,39 %, а гомозиготной – 15,5 %. В контрольной группе аналогичные показатели составили 40,34 и 13,45 % соответственно, однако статистически значимых различий

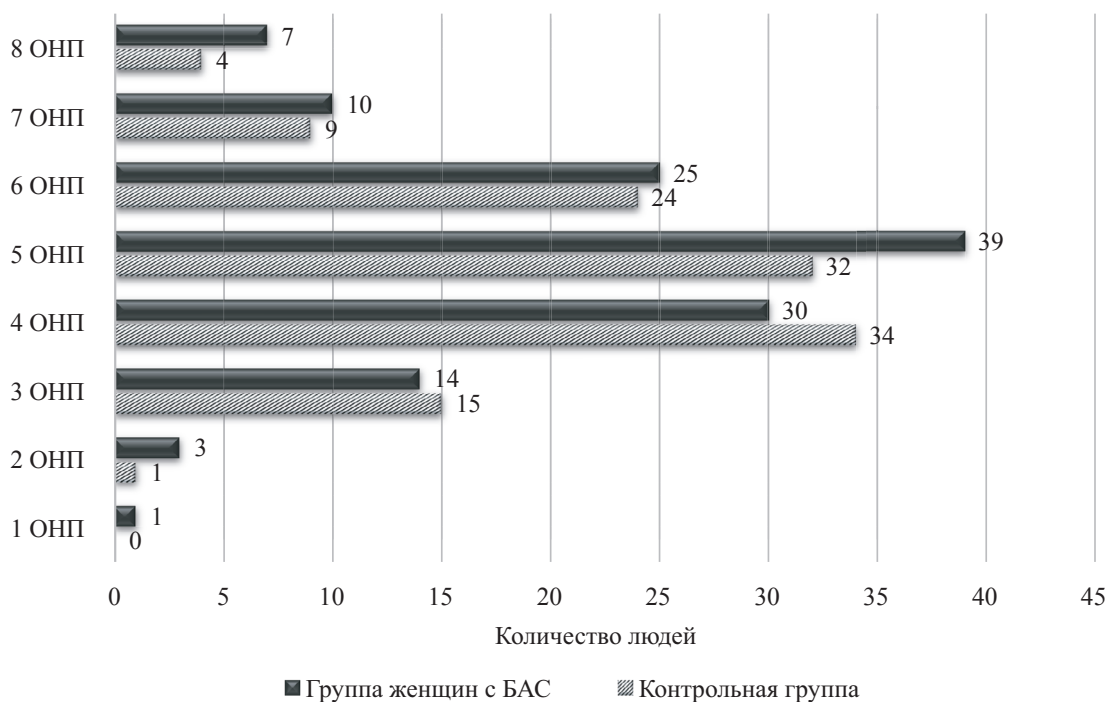


Рис. 1. Частота регистрации количества исследуемых генетических полиморфизмов среди беременных женщин групп сравнения
Примечание: составлено авторами.

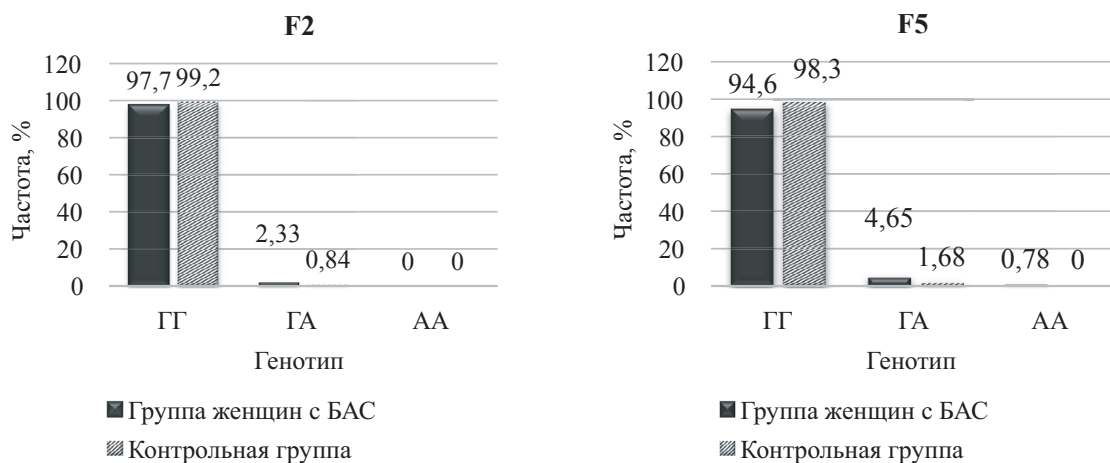


Рис. 2. Частота распределения генотипов генов F2 и F5 в группах сравнения (в %)
Примечание: составлено авторами.

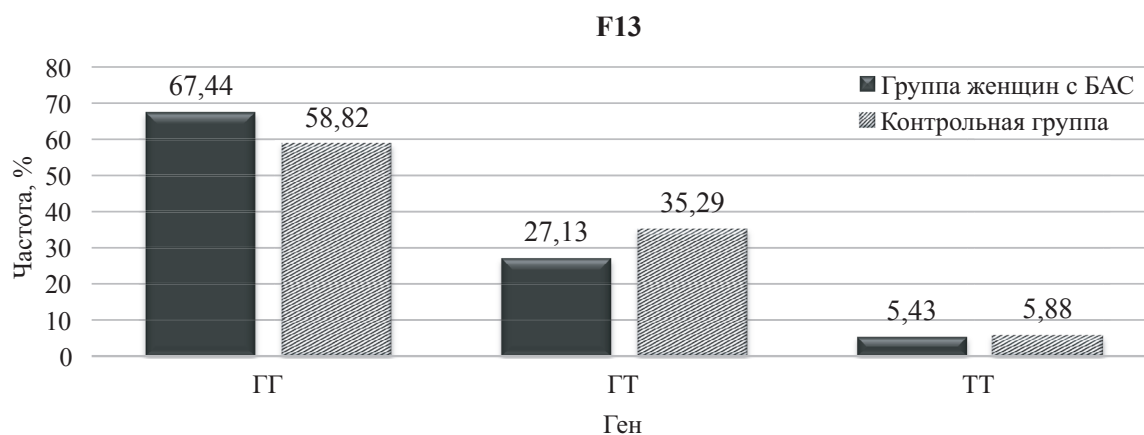


Рис. 3. Частота распределения генотипов гена F13 в группах сравнения (в %)

Примечание: составлено авторами.

между группами выявлено не было ($p > 0,05$). Соответственно, нормальный аллельный вариант Ц/Ц гена *ITGA2* демонстрировал большую представленность в генотипе женщин контрольной группы по сравнению с группой женщин с акушерскими синдромами (рис. 4), что согласуется с литературными данными [10].

Несмотря на отсутствие статистически значимых результатов, наблюдалась повышенная частота 4Г/4Г

полиморфного аллеля гена *SERPINE1* (ингибитор активатора плазминогена 1-го типа – 675 5Г/4Г), отвечающего за подавление фибринолиза, в группе женщин с осложнениями беременности по сравнению с контролем (30,23 и 21,01 % соответственно) (рис. 5). Однако в гетерозиготном варианте полиморфизм *SERPINE1*: 675 5Г/4Г чаще встречался в группе контроля (55,46 относительно 44,96 %).

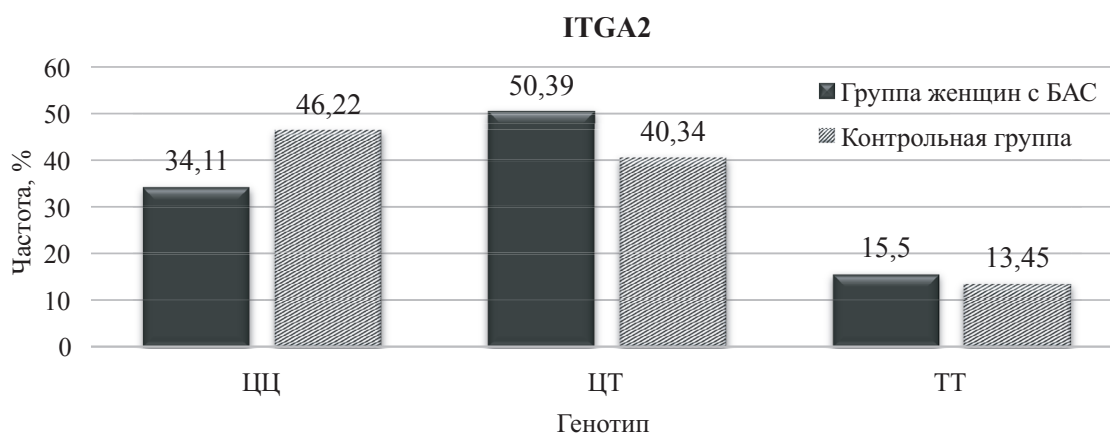


Рис. 4. Частота распределения генотипов гена ITGA2 в группах сравнения (в %)

Примечание: составлено авторами.

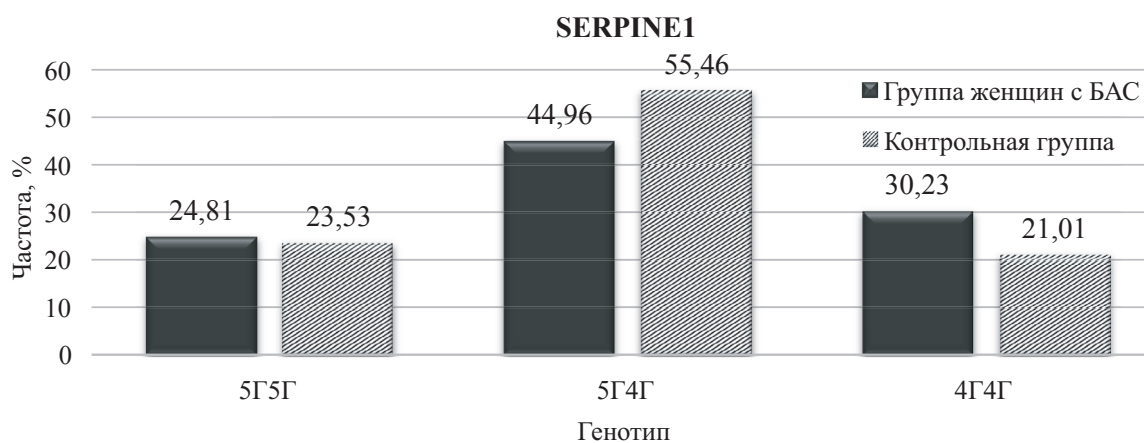


Рис. 5. Частота распределения генотипов гена SERPINE1 в группах сравнения (в %)

Примечание: составлено авторами.

Частота встречаемости генотипов АГ и ГГ полиморфизма *MTR*: 2756 была соизмерима в группах женщин с гестационными осложнениями и в группе сравнения ($p > 0,05$) и составляла 40,31 и 50,42 % соответственно (рис. 6).

Очевидно, что наличие отдельных полиморфных аллелей не является достаточным условием для развития осложнений беременности. В связи с этим для оценки воздействия различных сочетаний исследуемых полиморфизмов на возникновение акушерско-гинекологических осложнений был проведен анализ межгенных взаимодействий.

Среди 12 комбинаций с минимальной ошибкой классификации в обучающей и тестовой выборках было отобрано 3 модели (табл. 2).

1. Двухлокусная – *ITGA2*: 807Ц/Т + *SERPINE1*: –6755Г/4Г.

2. Трехлокусная – *F13*: 103Г/Т + *SERPINE1*: –6755Г/4Г + *MTHFR*: 677Ц/Т.

3. Четырехлокусная – *F13*: 103Г/Т + *SERPINE1*: –6755Г/4Г + *MTHFR*: 677Ц/Т + *MTHFR*: 1298А/Ц.

Наиболее близкой к достоверной оказалась четырехлокусная модель: *F13*: 103Г/Т + *SERPINE1*: –6755Г/4Г + *MTHFR*: 677Ц/Т + *MTHFR*: 1298А/Ц (рис. 7).

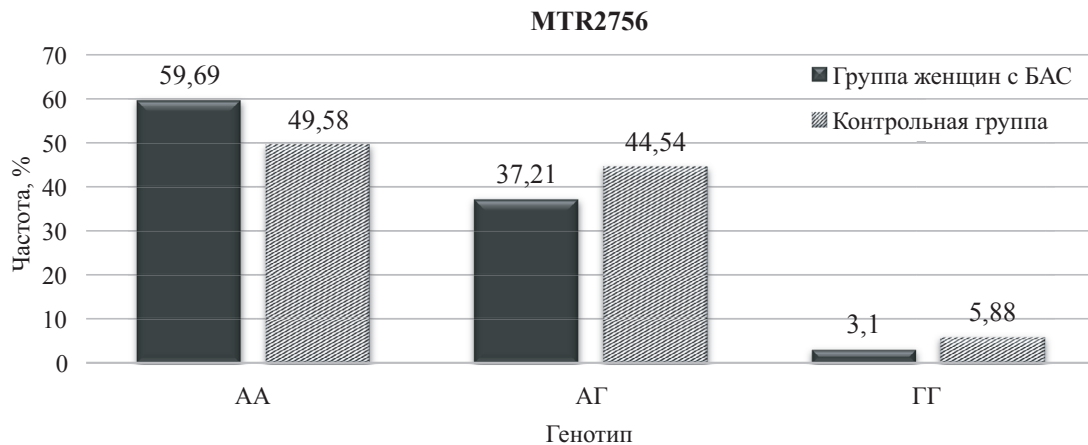


Рис. 6. Частота распределения генотипов гена *MTR* в группах сравнения (в %)

Примечание: составлено авторами.

Таблица 2

Генетические модели, ассоциированные с риском развития акушерских патологий

Модель	CVC	Точность предсказания	χ^2	p
<i>ITGA2, SERPINE1</i>	5/10	72 %	7,8676	0,005
<i>F13, SERPINE1, MTHFR677</i>	5/10	82 %	18,837	< 0,0001
<i>F13, SERPINE1, MTHFR677, MTHFR1298</i>	6/10	95 %	28,068	< 0,0001

Примечание: CVC (Cross Validation Consistency) – показатель согласованности модели, χ^2 – критерий χ^2 Пирсона; p – уровень значимости; *F13* – фибринолизин; *ITGA2* – интегрин альфа-2; *SERPINE1* – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа; *MTHFR* – метилентетрагидрофолатредуктаза. Составлено авторами.

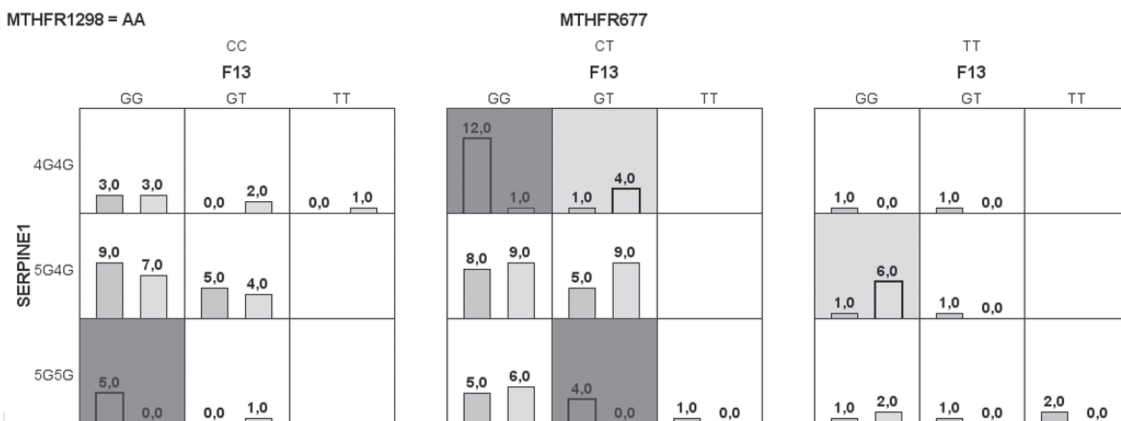


Рис. 7. Частотное распределение четырехлокусных генотипов генов *F13*, *SERPINE1*, *MTHFR* (677С/Т), *MTHFR* (1298А/С)

среди беременных женщин групп сравнения

Примечание: темно-серые клетки – генотипы высокого риска, светло-серые клетки – генотипы низкого риска, пустые клетки – отсутствие генотипа в выборке, левые столбцы в ячейках – женщины с большими акушерскими синдромами, правые столбцы в ячейках – контроль. Составлено авторами.

Данная комбинация характеризуется точностью предсказания 95 % и согласованностью перекрестной проверки 6/10. Между исследуемыми локусами был выявлен выраженный синергизм (рис. 8).

Построенный граф демонстрирует комбинации генотипов в рамках модели взаимодействия пяти локусов с наибольшей силой воздействия: *ITGA2* – 1,12 %; *SERPINE1* – 1,01 %; *F13* – 0,6 %; *MTHFR677* – 0,36 %; *MTHFR1298* – 0,25 %. Наиболее выраженный синергизм отмечен в парах *MTHFR677* – *ITGA2* (1,5 %), *MTHFR677* – *SERPINE1* (1,32 %), *MTHFR677* – *F13* (1,13 %). Несмотря на относительно низкую самостоятельную значимость локуса *MTHFR*: 677Ц/Т (0,36 %), его присутствие в каждой из указанных пар подчеркивает способность ОНП потенцировать эффекты друг друга.

Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод о том, что комплексный анализ полиморфизмов, затрагивающих различные патогенетические механизмы мультифакториальных заболеваний, демонстрирует большую прогностическую ценность по сравнению с однофакторным подходом, обеспечивая учет сложной генетической архитектуры генотип-фенотипических связей. В перспективе подобные прогностические модели могут быть расширены за счет включения более широкой панели генетических маркеров (ОНП), клинико-anamнестических данных и факторов внешней среды, что позволит оценивать индивидуальную предрасположенность к акушерско-гинекологической патологии на любом этапе консультирования женщины.

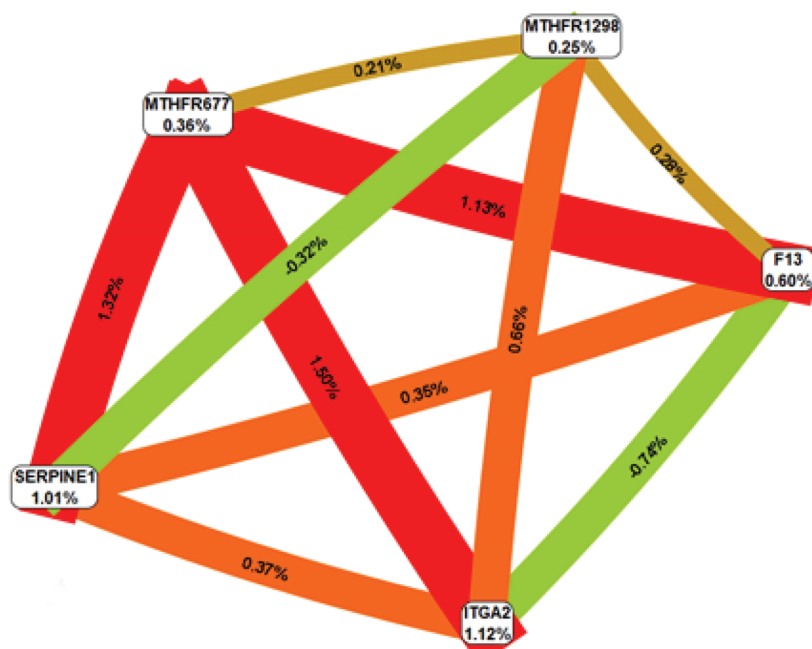


Рис. 8. Характер взаимодействия между исследуемыми локусами

Примечание: красный – выраженный синергизм, оранжевый – умеренный синергизм, коричневый – аддитивное взаимодействие, зеленый – умеренный антагонизм, значимость каждого маркера представлена в вершинах графа, информационная ценность взаимодействия между парой локусов представлена по краям, интенсивность взаимодействий отражена в процентах энтропии. Составлено авторами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного генотипирования исследуемой когорты беременных женщин с большими акушерскими синдромами и группы контроля выявили широкий спектр аллельных комбинаций по исследуемым полиморфным локусам, за исключением гомозиготного варианта 20210AA гена *F2*, который не был обнаружен ни в одной из групп. Определение частоты встречаемости отдельных полиморфизмов в исследуемых группах установило преобладание генетических вариантов генов *ITGA2* (65,89 %), *SERPINE1* (75,19 %) и *MTRR*: 66A/Г (79,07 %) в группе БАС, тогда как в контрольной группе доминировали полиморфизмы генов *SERPINE1* (76,47 %) и *MTRR*: 66A/Г (78,99 %). Оценка относительного риска показала, что наличие полиморфных вариантов генов, кодирующих факторы свертывания (*F2*, *F5*, *F7*, *FGB*), тромбоцитарные рецепторы (*ITGA2*, *ITGB3*), а также ферменты фолатного цикла (*MTHFR677*, *MTRR66*), ассоциировано с повышенной вероятностью

развития БАС ($RR > 1$). Кроме того, методом многофакторного уменьшения размерности построена четырехлокусная модель синергичного взаимодействия однонуклеотидных полиморфизмов *F13* (103Г/Т) + *SERPINE1* (–67555Г/4Г) + *MTHFR* (677Ц/Т) + *MTHFR* (1298A/Ц), что указывает на их взаимосвязанное влияние на риск развития акушерских патологий. Полученные данные подчеркивают комплексный характер генетической предрасположенности к БАС и обосновывают перспективность дальнейших исследований, направленных на выявление и валидацию прогностических моделей, интегрирующих генетические маркеры и клинические факторы риска для оптимизации профилактики и персонализированного ведения беременности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кудрявцева Е. В. «Большие акушерские синдромы»: патогенез, прогнозирование, тактика : дис. ... д-ра мед. наук. М., 2020. 366 с.
2. Момот А. П., Николаева М. Г. Генетические тромбофилии и гестационные осложнения // Вестник гематологии. 2020. Т. 16, № 4. С. 4–15.
3. Zheng T. T., Liu J. H., Huang W. T. et al. Single-nucleotide polymorphisms in genes involved in folate metabolism or selected other metabolites and risk for gestational diabetes mellitus // *World Journal of Diabetes*. 2025. Vol. 16, no. 5. <https://doi.org/10.4239/wjd.v16.i5.103602>.
4. Анисимов С. В., Ахмеров Т. М., Балановский О. П. и др. Биобанкирование : национальное руководство / под ред. А. Н. Мешкова и др. М. : ООО «Изд-во Триумф», 2022. 307 с.
5. Муслев С. А., Салманов П. Л., Василенко А. В. и др. Статистический анализ перекрестно-классифицированных медицинских данных // *Медицинский алфавит*. 2011. Т. 3, № 16. С. 41–48.
6. Viera A. J. Odds ratios and risk ratios: What's the difference and why does it matter? // *Southern Medical Journal*. 2008. Vol. 101, no. 7. P. 730–734. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e31817a7ee4>.
7. Moore J. H. Detecting, characterizing, and interpreting nonlinear gene-gene interactions using multifactor dimensionality reduction // *Advances in Genetics* / J. H. Moore, J. C. Dunlap, eds. San Diego, CA : Academic Press, 2010. Vol. 72. Chap. 5. P. 101–116. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380862-2.00005-9>.
8. Гаспарян С. А., Ахмедова С. М., Орфанова И. А. и др. Плацентарные нарушения, ассоциированные с тромбофилией: возможности диагностики, подходы к лечению и предикации. Ставрополь : СтГМУ, 2022. 72 с.
9. Николаева Л. Р., Тутукарова С. С. Современные методы пренатальной диагностики и профилактики врожденных пороков развития центральной нервной системы плода // Вестник современных исследований. 2021. № 5–9. С. 19–24.
10. Телицын Д. П., Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В. и др. Влияние дисфункции эндотелия и полиморфизма генов тромбофилии на развитие ранней и поздней преэклампсии // Вестник СурГУ. Медицина. 2019. № 1. С. 78–84.
11. Bordaeva O. Yu., Derevyanchuk E. G., Alset D. et al. The prevalence and linkage disequilibrium of 21 genetic variations related to thrombophilia, folate cycle, and hypertension in reproductive age women of Rostov region (Russia) // *Annals of Human Genetics*. 2024. Vol. 88, no. 2. P. 171–181. <https://doi.org/10.1111/ahg.12539>.

REFERENCES

1. Kudryavtseva E. V. "Bolshie akusherskie sindromy": patogenez, prognozirovaniye, taktika. Dr. Sci. (Medicine) Thesis. Moscow; 2020. 366 p. (In Russ.).
2. Momot A. P., Nikolaeva M. G. Genetic thrombophilias and gestational complications. *The Bulletin of Hematology*. 2020;16(4):4–15. (In Russ.).
3. Zheng T. T., Liu J. H., Huang W. T. et al. Single-nucleotide polymorphisms in genes involved in folate metabolism or selected other metabolites and risk for gestational diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*. 2025;16(5). <https://doi.org/10.4239/wjd.v16.i5.103602>.
4. Anisimov S. V., Akhmerov T. M., Balanovskiy O. P. et al. Biobankirovaniye. National guidelines. A. N. Meshkov et al., eds. Moscow: ООО "Izd-vo Triumf"; 2022. 307 p. (In Russ.).
5. Muslov S. A., Salmanov P. L., Vasilenko A. V. et al. Statisticheskiy analiz perekrestno-klassifitsirovannykh meditsinskikh dannykh. *Medical Alphabet*. 2011;3(16):41–48. (In Russ.).
6. Viera A. J. Odds ratios and risk ratios: What's the difference and why does it matter? *Southern Medical Journal*. 2008;101(7):730–734. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e31817a7ee4>.
7. Moore J. H. Detecting, characterizing, and interpreting nonlinear gene-gene interactions using multifactor dimensionality reduction. In: J. H. Moore, J. C. Dunlap, eds. *Advances in Genetics*. San Diego, CA: Academic Press; 2010. Vol. 72. Chap. 5. p. 101–116. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380862-2.00005-9>.
8. Gasparyan S. A., Akhmedova S. M., Orfanova I. A. et al. Placentarnye narusheniya, assotsirovannyye s trombofiliey: vozmozhnosti diagnostiki, podkhody k lecheniyu i predikatsii. Stavropol: Stavropol State Medical University; 2022. 72 p. (In Russ.).
9. Nikolaeva L. R., Tutukarova S. S. Sovremennyye metody prenatalnoy diagnostiki i profilaktiki vrozhdennykh porokov razvitiya tsentralnoy nervnoy sistemy ploda. *Vestnik sovremennykh issledovaniy*. 2021;(5–9):19–24. (In Russ.).
10. Telitsyn D. P., Belotserkovtseva L. D., Kovalenko L. V. et al. Influence of endothelium dysfunction and polymorphism of thrombophilia genes on development of early and late preeclampsia. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2019;(1):78–84. (In Russ.).
11. Bordaeva O. Yu., Derevyanchuk E. G., Alset D. et al. The prevalence and linkage disequilibrium of 21 genetic variations related to thrombophilia, folate cycle, and hypertension in reproductive age women of Rostov region (Russia). *Annals of Human Genetics*. 2024;88(2):171–181. <https://doi.org/10.1111/ahg.12539>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

А. Х. Гапунова – младший научный сотрудник;
<https://orcid.org/0009-0008-9123-4000>,
 gapurova_akh@surgu.ru[✉]

А. В. Морозкина – кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник;
<https://orcid.org/0009-0000-0547-4959>,
 morozkina_av@surgu.ru

М. Л. Сафронова – младший научный сотрудник;
<https://orcid.org/0009-0006-0020-8620>,
 safronova_ml@surgu.ru

М. Ю. Донников – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник;
<https://orcid.org/0000-0003-0120-4163>,
 donnikov@gmail.com

Л. В. Коваленко – доктор медицинских наук, профессор;
<https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>,
 kovalenko_lv@surgu.ru

ABOUT THE AUTHORS

A. Kh. Gapurova – Junior Researcher;
<https://orcid.org/0009-0008-9123-4000>,
gapurova_akh@surgu.ru✉

A. V. Morozkina – Candidate of Sciences (Biology), Docent, Leading Researcher;
<https://orcid.org/0009-0000-0547-4959>,
morozkina_av@surgu.ru

M. L. Safronova – Junior Researcher;
<https://orcid.org/0009-0006-0020-8620>,
safronova_ml@surgu.ru

M. Yu. Donnikov – Candidate of Sciences (Medicine), Leading Researcher;
<https://orcid.org/0000-0003-0120-4163>,
donnikov@gmail.com

L. V. Kovalenko – Doctor of Sciences (Medicine), Professor;
<https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>,
kovalenko_lv@surgu.ru