

Рус. УДК575.1.575:162

## **Генетические аспекты задержки развития плода. Обзор**

Алсет Дема

*Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия*

DOI: 10.18522/2308-9709-2021-35-6

### *Аннотация:*

Задержка развития плода (ЗРП) является многофакторным синдромом, проявляющимся во время беременности, имеющим серьезные и опасные краткосрочные и долгосрочные последствия для здоровья ребенка из-за недостаточного развития внутренних органов. По последним статистическим данным, частота ЗРП в Российской Федерации составляет от 5 % до 17,5 % среди доношенных детей, а среди недоношенных детей данная патология встречается еще чаще. Заболеваемость продолжает расти из-за отсутствия единых диагностических и терапевтических протоколов. Более того, этиология ЗРП полностью не изучена, вероятно вследствие того, что патогенез ЗРП связан со многими механизмами и сигнальными путями. Было обнаружено, что генетические факторы играют важную роль в ЗРП, но их точный эффект до сих пор неизвестен. В настоящее время многие исследования сосредоточены на поиске наиболее надежного генетического маркера, поскольку это может быть использовано для получения пренатального прогноза и, следовательно, для своевременной терапии во время беременности. В представленном обзоре были проанализированы результаты последних исследований о ЗРП с акцентом на роль генетических факторов в формировании этого синдрома. Хромосомные аномалии в целом связаны с ранними ЗРП, в то время как генетические мутации и полиморфизмы многих генов чаще регистрируются в поздних случаях. Гены-кандидаты включают гены гормона роста и инсулиноподобных факторов роста; гены, связанные со свертыванием крови; гены цитокинов и другие. Более того, недавние исследования обнаружили ассоциации полиморфизмов некодирующих генов и эпигенетических маркеров с ЗРП. В свете имеющихся данных дальнейшие исследования являются актуальными, так как помогут выяснить влияние каждого генетического фактора и, таким образом, разработать информативные пренатальные генетические маркеры.

Ключевые слова: Задержка развития плода, генетическая детерминанта, мутация, полиморфизм.

**Eng.** *Genetic aspects of fetal growth restriction.*

Dema Alset

*Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia*

Abstract:

Fetal growth restriction (FGR) is a multifactorial pregnancy-related syndrome that causes serious and dangerous short-term and long-term outcomes due to inappropriate intrauterine development of fetal organs. According to latest statistics, FGR frequency in Russian Federation is 5 % to 17,5 % among full-term infants and even more among premature newborns. This incidence is still growing due to the absence of united diagnostic or therapeutic protocols. Moreover, FGR etiology is not fully understood though it has been linked to many mechanisms and signaling pathways. Genetic factors have been found to play an important role in FGR, but the exact effect of them are still unknown. Currently, many studies are focused on finding the most reliable genetic marker for FGR since it could be helpful for prenatal prognosis and thus for improving fetal growth during pregnancy. In this article, recent findings about FGR were analyzed with an emphasis on the role of genetic factors in the formation of this syndrome and many genetic candidates studied in various researches as associated with it. Chromosomal abnormalities were found to be associated with early FGR while genetic mutations and polymorphisms of many genes were more abundant in late cases. Candidates genes include growth hormone and Insulin-like growth factors genes, coagulation-related genes, cytokines and others. Moreover, recent studies have found association of non-coding genes and epigenetics with FGR mechanisms. Further studies are required to figure out the effect of each genetic factor and thus reach the critical prenatal genetic markers of FGR.

Key words: Fetal Growth Restriction, genetic determinant, mutation, polymorphism.

**Введение**

Профилактика и прогноз неблагоприятных осложнений беременности имеют большое значение для семьи и общества, а также для научных исследований. Задержка внутриутробного Развития Плода (ЗРП) рассматривается американским колледжем акушеров и гинекологов как «Самая распространенная и сложная проблема в современном акушерстве» [7]. ЗРП в большинстве исследований определяется как отставание фетометрических параметров от принятых нормативных значений, например, масса плода менее 10-го перцентиля

[5] или отставание роста плода более чем на два стандартных отклонения и/или ниже среднего значения соответственно гестационному возрасту [2].

Заболеваемость ЗРП варьирует в зависимости от страны, населения, расы и увеличивается с уменьшением гестационного возраста. Она в шесть раз выше в слаборазвитых / развивающихся странах по сравнению с развитыми странами, и может быть еще выше в странах с низким и средним уровнем дохода, так как многие младенцы рождаются без надлежащей медицинской помощи [22]. Большинство пострадавших детей сконцентрировано в Азии, на которую приходится почти 75 % из них, в то время как в Африке и Латинской Америке выявляется 20 % и 5 %, соответственно [17]. В Российской Федерации с 2000 г отмечается неуклонный рост частоты встречаемости ЗРП. По последним данным, она встречается с частотой 5 - 17,6 %, при этом у недоношенных младенцев данная патология регистрируется чаще (от 15 до 22 %) [2].

Непосредственной причиной задержки роста плода является дисфункция плаценты, ведущая к хронической гипоксии и гипогликемии плода [10]. Это может быть результатом материнских, фетальных (внутриутробных) и плацентарных факторов, однако в 60 % случаев первопричина плацентарной дисфункции неизвестна. Плацентарные причины приводят к физиологическому дефициту ремоделирования маточных и плацентарных спиральных артерий, и ограниченной перфузии матки и плаценты. Кроме того, недостаточность плаценты характеризуется перераспределением кровотока в жизненно важные органы плода, тогда как другие органы могут быть лишены достаточного кровотока. Это происходит как прямой результат гипоксии. Хейнонен и соавт. провел исследование, чтобы оценить связь между весом плаценты и весом при рождении. Они показали, что вес плаценты у детей с ЗРП на 24 % меньше, чем у здоровых детей [13].

Материнские причины ЗРП включают демографические и экологические условия, которые влияют на здоровье матери в дополнение к акушерскому и гинекологическому анамнезу [11]. Наиболее важными факторами являются: возраст матери, курение, алкоголь, препараты, рост и вес матери до беременности (вес менее 45кг и более 75кг). Другие факторы влияют в меньшей степени (инфекционные заболевания матери) [22]. Помимо плацентарных и материнских причин, дефекты тела плода также могут вызывать поздно начавшуюся ЗРП. Фетальные внутриутробные факторы, например,

инфекции (токсоплазмоз, краснуха), кариотипические нарушения (главным образом трисомия 18, 13 и 21), генетические синдромы (синдром Рассела-Сильвера) и тяжелые патологии, такие как фенилкетонурия плода и сахарный диабет обычно имеют плохой долгосрочный прогноз патологии ЗРП [17].

До сих пор не существует единой системы диагностических критериев и протоколов лечения ЗРП, что приводит к недостаточной эффективности раннего пренатального выявления. В связи с этим, большое значение имеет обнаружение наиболее точных пренатальных маркеров ЗРП, особенно генетических маркеров, поскольку процедура их обнаружения может быть неинвазивным методом диагностики.

В этом обзоре рассматриваются генетические факторы, которые предположительно ассоциированы с риском ЗРП (включая мутации, полиморфизмы и эпигенетические факторы).

#### **Генетические детерминанты задержки развития плода**

Генетические аномалии, связанные с этиологией ЗРП, включают: хромосомные, субмикроскопические (мутации нескольких генов) и мутации или полиморфизмы одного гена. Как показали несколько исследований, эти аномалии чаще встречаются при раннем начале и тяжелых случаях ЗРП [16]. Почти треть ЗРП обусловлена генетическими причинами, а две трети связаны с факторами окружающей среды [17]. В ЗРП вовлечены некоторые полиморфизмы генов матери, плода и плаценты, кодирующих различные белки и гормоны [11].

##### **• Хромосомные аномалии**

Сообщалось, что хромосомные аномалии составляют до 19 % случаев ЗРП. Наиболее частой аномалией является триплоидия у плодов с ранним началом ЗРП (менее 26 недель) и трисомия-18 у плодов с поздним типом (более 26 недель) [16]. Несколько исследований подтвердили повышенный риск хромосомных аномалий в более ранних случаях. Например, Peng et al. (2017) подтвердили обратную корреляцию между сроком беременности на момент постановки диагноза и частотой хромосомных аномалий [18].

##### **• Генетические мутации генов гормона роста (*GH*) и инсулиноподобного фактора роста-1 (*IGF-1*)**

Гормон роста играет решающую роль в росте человека, прежде всего за счет регуляции выработки IGF-1. Было установлено, что мутации гена гормона роста (*GH*) и его рецептора (*GHRHR*) обычно связаны с послеродовой задержкой роста. С другой стороны, дефекты,

связанные с генами (*IGF1*) или его рецептора (*IGF-IR*), приводят к более серьезным пренатальным ЗРП [16].

Рецептор инсулиноподобного фактора роста I типа широко экспрессируется во многих типах клеток в тканях плода и в постнатальном периоде. Кавасима и соавт. сообщили о новой миссенс-мутации в домене L2 рецептора IGF-1 (R431L), приводящей к задержке внутриутробного и постнатального роста [8]. Было изучено более 8 различных генетических мутаций гена *IGF-IR* в случаях ЗРП. Также подчеркивается важность продолжения исследований для подтверждения роли обнаруженных мутаций в качестве пре- и постнатальных маркеров этой патологии.

- **Генетические мутации генов свертывания крови**

Наследственные генетические варианты тромбофилии включают мутации гена (*F5*) фактора Лейдена, протромбина (*G20210A*) и метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) (*C677T*). Ассоциация наследственной тромбофилии матери с задержкой роста плода изучалась во многих исследованиях. Некоторые из них подтвердили, что полиморфизмы генов тромбофилии встречаются с повышенной частотой среди женщин, беременность которых осложнена ЗРП. Однако, ассоциация этих генетических полиморфизмов с ЗРП до сих пор полностью не подтверждена, поскольку данные клинических испытаний широко варьируют и демонстрируют популяционную гетерогенность [9]. Следует отметить, что *MTHFR* (*C677T*) является наиболее широко изученным среди мутаций тромбофилий, поскольку *MTHFR* участвует в метаболизме фолиевой кислоты, приобретающим особую важность во время беременности, и, таким образом, влияет на баланс метионин / гомоцистеин в дополнение к его роли в системе антикоагуляции [23].

- **Генетическая экспрессия плацентарных генов гомеобокса (гомеотических генов)**

Гены гомеобокса – это совокупность генов, которая служит регулятором транскрипции и контролирует эмбриональное развитие. У человека экспрессируются семь генов гомеобокса (*DLX3*, *DLX4*, *MSX2*, *GAX*, *ESX1L*, *TGIF-1* и *HLX1*). При идиопатической ЗРП снижается экспрессия генов гомеобокса *HLX1* и *ESX1L* (что приводит к снижению пролиферации, миграции и инвазии) и повышается экспрессия генов гомеобокса *DLX3*, *DLX4* и *TGIF-1* (приводя к усилению дифференцировки и апоптоза), эта изменчивость экспрессии генов гомеобокса является вторичной по отношению к недостаточной

экспрессии рецептора прогестерона и рецептора витамина D, которые также являются генетическими маркерами ЗРП [8].

- **Генетические полиморфизмы генов цитокинов**

Помимо адгезии и имплантации цитокины обеспечивают образование и рост новых кровеносных сосудов [4]. Функциональная дисрегуляция и изменения в местной и системной системе цитокинов могут быть вовлечены во многие осложнения во время беременности [12]. Было проведено несколько исследований, анализирующих частоту полиморфизма цитокинов в ЗРП. В этих исследованиях задействованы интерлейкин-10 (*IL-10*) и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (*TNF- $\alpha$* ).

Известно, что *IL-10* является регуляторным цитокином иммунного ответа беременной женщины и образования плаценты. Пониженный уровень его может привести к нарушению дифференцировки и инвазии трофобласта, что приведет к развитию плацентарной недостаточности и ЗРП. Сообщалось, что аллельный вариант *IL-10* (1082A) связан с низкой продукцией *IL-10*. Многие исследователи установили, что этот полиморфизм связан с более высоким риском ЗРП, в то время как другим не удалось обнаружить эту ассоциацию [3].

Предполагается, что повышенный синтез *TNF- $\alpha$*  может быть причиной ЗРП из-за усиления гипоксии. Он подавляет рост трофобласта и его миграцию к стенкам спиральных артерий, нарушает развитие плаценты и токсичен для эндотелиальных клеток сосудов. Кроме того, *TNF- $\alpha$*  влияет на антикоагулянтную систему и может вызвать тромбоз сосудов плаценты. Два промоторных полиморфизма гена *TNF- $\alpha$*  были изучены как связанные с ЗРП: rs361525 (G238A) и более распространенный rs1800629 (G308A). Недавнее клиническое испытание в польской популяции показало более высокую частоту мутированного аллеля *TNF- $\alpha$*  (-308A) у женщин с диагнозом ЗРП у плода. Предположили, что этот генетический вариант *TNF- $\alpha$*  может играть роль в этиологии ЗРП [12].

- **Другие генетические детерминанты**

Основные генетические детерминанты, предложенные в недавних исследованиях как связанные с ЗРП, показаны в таблице 1. В дополнение к ним перичентрическая инверсия хромосомы 6 вызывает гаплонедостаточность гена *CDK19*, что приводит к микроцефалии, задержке органного развития плода и умственной отсталости. Кроме того, делеция хромосомы 1p32-p31 и гетерозиготные генетические мутации в экзоне 1 и экзоне 5 гена *ZMPSTE24* могут проявляться как асимметричная ЗРП [24]. Одной из самых последних предложенных генетических детерминант ЗРП является свободная внеклеточная ДНК.

Уровни свободной «эмбриональной» ДНК в материнской плазме, как сообщалось, повышены при преэклампсии и / или ЗРП [14].

Таблица 1 – Основные генетические полиморфизмы, ассоциированные с ЗРП

Ген	Генетические полиморфизмы	Первый автор, год
<i>IGF-1</i>	Гомозиготная делеция экзонов 4 и 5/ миссенс-мутация (G274A)	Walenkamp, 2013
<i>IGF-1R</i>	Миссенс-мутация в L2 домене рецептора (R431L)	Sharma, 2017
<i>IL-10</i>	rs1800896 (A1082G)	Малышкина, 2019
<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	rs1800629 (G308A)	Kaluba-Skotarczak, 2018
<i>MTHFR</i>	rs1801133 (C677T)	Ходжамова, 2017; Dugalić, 2018; Voicu, 2020
<i>MTR</i>	rs1805087 (A2756G)	Ни, 2015
<i>MTRR</i>	rs1801394 (A66G)	
<i>F5</i>	rs 6025 (G1691A) - фактор Лейдена	Voicu, 2020
<i>F2</i>	rs 1799963 (G20210A)	

• **Эпигенетические механизмы при ЗРП**

Эпигенетика является совокупностью регуляторных механизмов экспрессии генов. Импринтированные гены, которые экспрессируются исключительно из материнского или отцовского аллеля в потомстве, эпигенетически маркируются во время гаметогенеза [16]. Мутации импринтируемых генов в целом широко связаны с аномалиями веса при рождении, которые включают в себя два синдрома: синдром избыточного роста плода (Синдром Беквита-Видемана) и Синдром Сильвер-Рассела [19]. Синдром Сильвер-Рассела является синдромом гетерогенной мальформации, характеризующийся ЗРП и постнатальной задержкой роста. У 7–10 % пациентов обнаружена материнская дисомия хромосомы 7 в дополнение к генетическим и эпигенетическим мутациям, влияющим на центры импринтинга хромосомы 11p15 у 64 % пациентов [6].

Материнский экспрессируемый ген (импринтированный ген) длинной некодирующей РНК - *H19* (Номер OMIM: 103280)

принадлежит локусу p15.5 хромосомы 11 у человека. Этот кластер также содержит ген инсулиноподобного фактора роста-2 (*IGF-2*), на расстоянии 90 т.п.н. от гена *H19*. Оба гена сильно экспрессируются во время эмбриогенеза и подавляются после рождения, но *H19* продолжает экспрессироваться в скелетных мышцах и сердце взрослого человека [15]. Известно, что *H19* участвует в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток, и эта РНК имеет несколько мишеней среди импринтированных генов и способна подавлять их экспрессию. Но основной мишенью является *IGF-2*, особенно во время эмбрионального развития [20].

В последнем исследовании rs217727 (C2992T), наиболее распространенный полиморфизм гена *H19*, показал значительные ассоциации с размером при рождении. Однако в большинстве исследований до настоящего времени, влияние этого полиморфизма и других менее изученных полиморфизмов этого гена при преэклампсии и ЗРП не совсем ясно [21].

Следует отметить, что некодирующие гены и особенно гены микроРНК недавно были изучены в связи с ЗРП. Особое значение имеют гены микроРНК, регулирующие клеточный цикл, ангиогенез и гормоны роста. Например, микро РНК-125b-5p влияет на эндотелий сосудов, включая сосудистую сеть плаценты, нарушая процессы эндотелий-зависимой релаксации, ангиогенеза, пролиферации эндотелиоцитов и другие функции, включая регуляцию адгезии и агрегации тромбоцитов. Установлено, что в крови беременных с ЗРП экспрессия микроРНК-125b-5p в 5 раз ниже, чем у женщин с физиологической беременностью ( $p=0,011$ ) [1].

### **Заключение**

При изучении задержки внутриутробного роста плода остается много нерешенных вопросов, таких как оценка многофакторных причин этого синдрома, подходы к диагностике, сложности в характеристике и прогнозировании данного состояния. Соответственно, выявление генетических маркеров, особенно пренатальных, имеет большую актуальность для диагностики. Следует отметить, что ни одна из генетических детерминант не считаются критическими маркерами ЗРП, так как механизмы их действия еще не известны, а исследования дали противоречивые результаты. Кроме того, было изучено лишь ограниченное количество генов среди тысяч генов, которые экспрессируются в плаценте, в то время как многие гены фактически связаны с ростом плода. Оценка их важной роли в росте плода по-прежнему требует накопления множества наборов



данных о мутации, фенотипе, эпигенетике и метаболомике, связанных с характеристиками роста плода. В частности, пути, вовлеченные в мутагенез или эпигенетические нарушения, приводящие к ЗРП, в основном неизвестны. Базовое изучение метаболических путей с участием этих генов может помочь нам понять молекулярные механизмы патогенеза задержки развития плода.

### Список литературы

1. Буштырева И.О., Кузнецова Н.Б., Забанова Е.А., Бутенко Е.В., Покудина И.О., Шкурат Т.П. Экспрессия плацента-специфичных микроРНК при задержке роста плода// Акушерство и Гинекология.2021.№2.128-134  
URL: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.2.128-134>
2. Бурлуцкая А.В., Шадрин С.А., Статова А.В. Физическое развитие детей, рожденных с задержкой внутриутробного развития // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 43. С. 20–24. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-43-20-24
3. Малышкина А.И., Бойко Е.Л., Сотникова Н.Ю., Панова И.А., Фетисова И.Н., Воронин Д.Н., Милеева П.Л. Продукция и секреция IL-10 в крови в зависимости от полиморфизма гена IL-10 A-1082G у женщин с задержкой роста плода // Акушерство и Гинекология. 2019. №6.4-46 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.6.40-46>
4. Машкина Елена Владимировна, Коваленко Константин Алексеевич, Фомина Надежда Владимировна, Шкурат Татьяна Павловна Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов с ранними эмбриональными потерями // Экологическая генетика. 2014. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-assotsiatsii-polimorfnyh-variantov-genov-tsitokinov-s-rannimi-embrionalnymi-poteryami> (дата обращения: 14.03.2021).
5. Ярыгина Т.А., Батаева Р.С. Задержка (замедление) роста плода: современные принципы диагностики, классификации и динамического наблюдения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2019. № 2. С. 33–44. DOI: 10.24835/1607-0771-2019-2-33-44.
6. Abi Habib W, Brioude F, Azzi S et al. 11p15 ICR1 Partial Deletions Associated with IGF2/H19 DMR Hypomethylation and Silver-Russell Syndrome // Hum Mutat. - 2017. – V 38(1). – P 105-111.
7. Benítez MA, Vargas PM, Manzanares GS Ultrasound and Biochemical First Trimester Markers as Predictive Factors for Intrauterine Growth Restriction // Obstet Gynecol Cases Rev. - 2017. – V 4. – P 109.
8. Deepak Sharma, Pradeep Sharma & Sweta Shastri Genetic, metabolic and endocrine aspect of intrauterine growth restriction: an update // The

Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. - 2017. – V 30:19. – P 2263-2275

9. Dugalić S, Petronijevic M, Stefanovic A, et al. The association between IUGR and maternal inherited thrombophilias: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12799.

doi:10.1097/MD.00000000000012799

10. Ivo Bendix, Suzanne L. Miller and Elke Winterhager (2020). Editorial: Causes and Consequences of Intrauterine Growth Restriction. *Frontiers in endocrinology (Lausanne)*. 2020;11:205.

doi:10.3389/fendo.2020.00205

11. Kalpashri Kesavan, Sherin U. Devaskar Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes // *J. Pediatric Clinics of North America*. - 2019. – V 66, Issue 2. -P 403-423.

12. Kaluba-Skotarczak A, Magiełda J, Romała A, et al. Importance of polymorphic variants of Tumour Necrosis Factor -  $\alpha$  gene in the etiology of Intrauterine Growth Restriction. *Ginekol Pol*. 2018;89(3):160-168.

doi:10.5603/GP.a2018.0027

13. Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR and Miller SL Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact // *Front. Endocrinol*. - 2019. – V 10. – P 55.

14. Manokhina Irina, Giulia F. Del Gobbo, Chaini Konwar, Samantha L. Wilson, Wendy P. Robinson, Review: placental biomarkers for assessing fetal health // *Human Molecular Genetics*. - 2017. - V 26, Issue R2. - P R237–R245

15. Marjonen, H., Auvinen, P., Kahila, H. et al. rs10732516 polymorphism at the IGF2/H19 locus associates with genotype-specific effects on placental DNA methylation and birth weight of newborns conceived by assisted reproductive technology. *Clin Epigenet* 10, 80 (2018).

16. Meler E, Sisterna S, Borrell A. Genetic syndromes associated with isolated fetal growth restriction. *Prenat Diagn*. 2020;40(4):432-446.

doi:10.1002/pd.5635

17. Murki S, Sharma D Intrauterine Growth Retardation - A Review Article // *J Neonatal Biol*. - 2014. – V 3. – P 135.

18. Peng R, Yang J, Xie HN, et al. Chromosomal and subchromosomal anomalies associated to small for gestational age fetuses with no additional structural anomalies. *Prenat Diagn*. 2017 Dec;37(12):1219-1224.

19. Petry CJ, Seear RV, Wingate DL, et al. Maternally transmitted foetal H19 variants and associations with birth weight // *Hum Genet*. - 2011. – V 130(5). – P 663-670

20. Pope C, Mishra S, Russell J, Zhou Q, Zhong XB. Targeting H19, an Imprinted Long Non-Coding RNA, in Hepatic Functions and Liver Diseases // Diseases. - 2017. – V 5(1). – P 11.

21. Safari M.R., Rezaei F.M., Dehghan A. et al. Genomic variants within the long non-coding RNA H19 confer risk of breast cancer in Iranian population // Gene. -2019. – V 701. – P 121-124

22. Sharma et al. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects // Clinical Medicine Insights: Pediatrics. - 2016. – V 10. – P 67–83

23. Turgal M, Gumruk F, Karaagaoglu E, Beksac MS. Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms and Pregnancy Outcome. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2018;78(9):871-878. doi:10.1055/a-0664-8237

24. Zhang XQ. Intrauterine growth restriction and genetic determinants existing findings, problems, and further direction. World J Obstet Gynecol 2012; 1(3): 20-28

### References

1. Bushtyeva I.O., Kuznetsova N.B., Zabanova E.A., Butenko E.V., Pokudina I.O., Shkurat T.P. Placenta-specific micro-RNA expression in fetal growth restriction/ Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.2021;(2):128-134 (in Russian)

<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.2.128-134>

2. Burlutskaya A.V., Shadrin S.A., Statova A.V. Physical Development of Children Born with Intrauterine Growth Retardation // Effektivnaya farmakoterapiya 2019. T. 15. № 43. С. 20–24. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-43-20-24

3. Malyshkina A.I., Boyko E.L., Sotnikova N.Yu., Panova I.A., Fetisova I.N., Voronin D.N., Mileeva P.L. Interleukin-10 production and secretion in blood in relation to Interleukin-10 A-1082G polymorphism in pregnant women with fetal growth restriction. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.2019;(6):40-46 (in Russian)

<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.6.40-46>

4. Mashkina Elena Vladimirovna, Kovalenko Konstantin Alekseevich, Fomina Nadezhda Vladimirovna, Shkurat Tatyana Pavlovna Study of the association of polymorphic variants of cytokine genes with early embryonic losses // Ecological Genetics. 2014. No. 1.

<https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-assotsiatsii-polimorfnyh-variantov-genov-tsitokinov-s-rannimi-embrionalnymi-poteryami>

5. Yarygina T.A., Bataeva R.S. Fetal growth restriction: a modern approach to diagnosis, classification, and surveillance // Ultrasound and

Functional Diagnostics. 2019. No. 2. P. 33–44. DOI: 10.24835/1607-0771-2019-2-33-44. (Article in Russian)

6. Abi Habib W, Brioude F, Azzi S et al. 11p15 ICR1 Partial Deletions Associated with IGF2/H19 DMR Hypomethylation and Silver-Russell Syndrome // *Hum Mutat.* - 2017. – V 38(1). – P 105-111.

7. Benítez MA, Vargas PM, Manzanares GS Ultrasound and Biochemical First Trimester Markers as Predictive Factors for Intrauterine Growth Restriction // *Obstet Gynecol Cases Rev.* - 2017. – V 4. – P 109.

8. Deepak Sharma, Pradeep Sharma & Sweta Shastri Genetic, metabolic and endocrine aspect of intrauterine growth restriction: an update // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* - 2017. – V 30:19. – P 2263-2275

9. Dugalić S, Petronijevic M, Stefanovic A, et al. The association between IUGR and maternal inherited thrombophilias: A case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(41):e12799. doi:10.1097/MD.00000000000012799

10. Ivo Bendix, Suzanne L. Miller and Elke Winterhager (2020). Editorial: Causes and Consequences of Intrauterine Growth Restriction. *Frontiers in endocrinology (Lausanne).* 2020;11:205. doi:10.3389/fendo.2020.00205

11. Kalpashri Kesavan, Sherin U.Devaskar Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes // *J. Pediatric Clinics of North America.* - 2019. – V 66, Issue 2. -P 403-423.

12. Kaluba-Skotarczak A, Magiełda J, Romała A, et al. Importance of polymorphic variants of Tumour Necrosis Factor -  $\alpha$  gene in the etiology of Intrauterine Growth Restriction. *Ginekol Pol.* 2018;89(3):160-168. doi:10.5603/GP.a2018.0027

13. Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR and Miller SL Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact // *Front. Endocrinol.* - 2019. – V 10. – P 55.

14. Manokhina Irina, Giulia F. Del Gobbo, Chaini Konwar, Samantha L. Wilson, Wendy P. Robinson, Review: placental biomarkers for assessing fetal health // *Human Molecular Genetics.* - 2017. - V 26, Issue R2. - P R237–R245

15. Marjonen, H., Auvinen, P., Kahila, H. et al. rs10732516 polymorphism at the IGF2/H19 locus associates with genotype-specific effects on placental DNA methylation and birth weight of newborns conceived by assisted reproductive technology. *Clin Epigenet* 10, 80 (2018).

16. Meler E, Sisterna S, Borrell A. Genetic syndromes associated with isolated fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2020;40(4):432-446. doi:10.1002/pd.5635
17. Murki S, Sharma D. Intrauterine Growth Retardation - A Review Article // *J Neonatal Biol.* - 2014. – V 3. – P 135.
18. Peng R, Yang J, Xie HN, et al. Chromosomal and subchromosomal anomalies associated to small for gestational age fetuses with no additional structural anomalies. *Prenat Diagn.* 2017 Dec;37(12):1219-1224.
19. Petry CJ, Seear RV, Wingate DL, et al. Maternally transmitted foetal H19 variants and associations with birth weight // *Hum Genet.* - 2011. – V 130(5). – P 663-670
20. Pope C, Mishra S, Russell J, Zhou Q, Zhong XB. Targeting H19, an Imprinted Long Non-Coding RNA, in Hepatic Functions and Liver Diseases // *Diseases.* - 2017. – V 5(1). – P 11.
21. Safari M.R., Rezaei F.M., Dehghan A. et al. Genomic variants within the long non-coding RNA H19 confer risk of breast cancer in Iranian population // *Gene.* -2019. – V 701. – P 121-124
22. Sharma et al. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects // *Clinical Medicine Insights: Pediatrics.* - 2016. – V 10. – P 67–83
23. Turgal M, Gumruk F, Karaagaoglu E, Beksac MS. Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms and Pregnancy Outcome. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018;78(9):871-878. doi:10.1055/a-0664-8237
24. Zhang XQ. Intrauterine growth restriction and genetic determinants existing findings, problems, and further direction. *World J Obstet Gynecol* 2012; 1(3): 20-28