


<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.466>

# Полиморфизм rs1801394 гена *MTRR* ассоциирован с массой тела новорожденного у беременных с задержкой роста плода

Ю.Н. Решетникова, И.В. Пономаренко, В.И. Чурносков, М.С. Пономаренко,  
М.И. Чурносков, Е.А. Решетников

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»;  
Россия, 308015 Белгород, ул. Победы, д. 85

Для контактов: Евгений Александрович Решетников, e-mail: [reshetnikov@bsu.edu.ru](mailto:reshetnikov@bsu.edu.ru)

## Резюме

**Цель:** изучение взаимосвязи полиморфизма генов метаболизма фолиевой кислоты и метионина с массой тела новорожденных у беременных с задержкой роста плода (ЗРП) в популяции Центрально-Черноземного региона России.

**Материалы и методы.** В ретроспективном молекулярно-генетическом исследовании у 98 беременных с ЗРП ( $n = 98$ ) изучено 5 однонуклеотидных полиморфных локусов (англ. single nucleotide polymorphism, SNP) генов, участвующих в процессах обмена фолиевой кислоты и метионина (rs699517 *TYMS*, rs2790 *TYMS*, rs1979277 *SHMT1*, rs1805087 *MTR*, rs1801394 *MTRR*).

**Результаты.** Установлены ассоциации аллеля А rs1801394 *MTRR* с более низкой массой тела новорожденного у женщин с ЗРП в рамках рецессивной модели ( $\beta = -0,34 \pm 0,13$ ;  $p = 0,009$ ). Данный полиморфный локус обладает важными функциональными эффектами. Он определяет аминокислотную замену в метионин-синтаза-редуктаза (Ile22Met), локализован в регионе модифицированных гистонов, маркирующих энхансеры и промоторы в культуре клеток эктодермы, энтодермы и мезодермы, первичных клетках остеобластов, головном мозге, жировых ядрах, скелетных мышцах и др.; определяет чувствительность ДНК к двум факторам транскрипции (STAT и TBX5); связан с уровнем экспрессии мРНК гена *MTRR* в подкожной и висцеральной жировой ткани, щитовидной железе, культуре клеток фибробластов, различных отделах головного мозга.

**Заключение.** Таким образом, аллель А полиморфизма rs1801394 гена *MTRR* является фактором риска более низкой массы тела новорожденного.

**Ключевые слова:** задержка роста плода, ЗРП, однонуклеотидный полиморфизм, SNP, фолатный цикл, ген *MTRR*, ассоциации, масса тела новорожденного

**Для цитирования:** Решетникова Ю.Н., Пономаренко И.В., Чурносков В.И., Пономаренко М.С., Чурносков М.И., Решетников Е.А. Полиморфизм rs1801394 гена *MTRR* ассоциирован с массой тела новорожденного у беременных с задержкой роста плода. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(1):46–54. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.466>.

## *MTRR* gene rs1801394 polymorphism is associated with neonatal birth weight in pregnant women with fetal growth retardation

Yulia N. Reshetnikova, Irina V. Ponomarenko, Vladimir M. Churnosov, Marina S. Ponomarenko,  
Mikhail I. Churnosov, Evgeniy A. Reshetnikov

Belgorod National Research University; 85 Pobedy Str., Belgorod 308015, Russia

Corresponding author: Evgeniy A. Reshetnikov, e-mail: [reshetnikov@bsu.edu.ru](mailto:reshetnikov@bsu.edu.ru)

## Abstract

**Aim:** to assess associations between folate cycle gene polymorphism and neonatal birth weight in pregnant women with fetal growth retardation (FGR) and related functional effects in population of the Central Black Earth region of Russia.

**Materials and Methods.** 98 cases of women with FGR were enrolled to a retrospective molecular and genetic screening to assess prevalence 5 SNPs (single nucleotide polymorphisms) in genes involved in folic acid cycle and methionine metabolism (rs699517 *TYMS*, rs2790 *TYMS*, rs1979277 *SHMT1*, rs1805087 *MTR*, rs1801394 *MTRR*).

**Results.** It was found out that allele A of the rs1801394 *MTRR* was associated with a lower neonatal birth weight (recessive model:  $\beta = -0.34 \pm 0.13$ ;  $p = 0.009$ ). This polymorphic locus exerts crucial functional effects by determining the amino acid substitution in methionine synthase reductase (Ile22Met) localized in the region of modified histones, which mark enhancers and promoters in ectoderm, endoderm and mesoderm cell cultures, primary osteoblast cells, brain, fat nuclei, skeletal muscles, etc. In addition, rs1801394 *MTRR* is found DNA sites (motifs) responsible for sensitivity to transcription factors STAT and TBX5 being also related to *MTRR* gene mRNA expression level in subcutaneous and visceral adipose tissue, thyroid gland, fibroblast cell culture as well as various brain regions.

**Conclusion.** Thus, the allele A of the rs1801394 polymorphism in *MTRR* gene is a risk factor for a lower neonatal birth weight.

**Keywords:** fetal growth retardation, FGR, single nucleotide polymorphism, SNP, folate cycle, *MTRR* gene, associations, neonatal birth weight

**For citation:** Reshetnikova Yu.N., Ponomarenko I.V., Churnosov V.M., Ponomarenko M.S., Churnosov M.I., Reshetnikov E.A. *MTRR* gene rs1801394 polymorphism is associated with neonatal birth weight in pregnant women with fetal growth retardation. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(1):46–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.466>.

#### Основные моменты

##### Что уже известно об этой теме?

- ▶ Задержка роста плода (ЗРП) является распространенным осложнением беременности с частотой до 10 % во всем мире. ЗРП является основной причиной мертворождений и неонатальной заболеваемости и смертности, а долгосрочные последствия ЗРП связаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистых и метаболических нарушений.
- ▶ Полиморфизм генов ферментов фолатного цикла и цикла метионина играет значимую роль в развитии ЗРП.

##### Что нового дает статья?

- ▶ Полиморфизм rs1801394 *MTRR* материнского организма ассоциирован с весом новорожденного.

##### Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Полученные данные о специфических генетических факторах материнского организма, связанных с массой тела новорожденного, могут представлять интерес в качестве перспективных биомаркеров для выявления групп риска рождения плодов с низкой массой тела.

#### Highlights

##### What is already known about this subject?

- ▶ Fetal growth retardation (FGR) is a common complication that affects 10 % of pregnancies worldwide being a leading cause of stillbirths and perinatal mortality and morbidity. Long-term FGR sequelae are coupled to higher risk of developing cardiovascular and metabolic disorders.
- ▶ Polymorphism of folate cycle and methionine cycle genes plays a crucial role in FGR development.

##### What are the new findings?

- ▶ The maternal rs1801394 *MTRR* polymorphism is associated with neonatal birth weight.

##### How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The data on maternal genetic factors related to neonatal body weight may be of interest as promising biomarkers to identify risk groups for birth of low-weight fetuses.

## Введение / Introduction

Антропометрические характеристики плода являются важным показателем исхода беременности и напрямую зависят от нормального процесса плацентации [1]. Нарушение развития плаценты будет приводить к плацентарной недостаточности и развитию задержки роста плода (ЗРП) и преэклампсии [2–4]. ЗРП возникает, когда плод не достигает своего внутриутробного потенциала роста в результате нарушения функции плаценты, при этом его размер < 10-го перцентиля для данного срока гестации [1]. ЗРП является распространенным осложнением беременности, частота которого достигает 10 % во всем мире [5]. ЗРП является основной причиной мертворождений и не-

натальной заболеваемости и смертности [5], а долгосрочные последствия ЗРП во взрослом возрасте связаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистых и метаболических нарушений [6].

Патогенез ЗРП сложен и может быть обусловлен различными факторами (материнскими, плацентарными, внутриутробными) [7], вызывающими эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс и, как следствие, возникновение плацентарной недостаточности, приводящей к нарушению снабжения плода питательными веществами и/или кислородом [8].

Важную роль в развитии плода и плаценты играет метаболизм фолиевой кислоты, так как она необходима для осуществления процессов метилирования, связанного с биосинтезом ДНК, РНК, регуляцией экс-

Полиморфизм rs1801394 гена *MTRR* ассоциирован с массой тела новорожденного у беременных с задержкой роста плода

прессии генов для обеспечения роста, пролиферации и дифференцировки клеток [9]. Дефицит фолиевой кислоты и возникающая в результате этого гипергомоцистеинемия способствуют усилению апоптоза в плаценте и снижению секреции хорионического гонадотропина человека, что может привести к развитию плацентарной недостаточности и ЗРП [10–12].

Недавние молекулярно-генетические исследования показали, что полиморфизмы генов, связанные с ферментами фолатного цикла и цикла метионина, могут быть ассоциированы с ЗРП и/или низкой массой тела новорожденного [13–16], при этом в других работах такие ассоциации выявлены не были [17, 18]. Неоднозначность результатов молекулярно-генетических исследований роли полиморфизма генов фолатного цикла и цикла метионина в формировании массы тела новорожденного диктует необходимость дальнейшего проведения таких работ.

**Цель:** изучение взаимосвязи полиморфизма генов метаболизма фолиевой кислоты и метионина с массой тела новорожденных у беременных с ЗРП в популяции Центрально-Черноземного региона России.

## Материалы и методы / Materials and Methods

### Дизайн исследования / Study design

В ретроспективное исследование были включены 98 беременных с синдромом ЗРП, проходившие обследование в Перинатальном центре ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» в период с 2008 по 2015 гг.

### Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

**Критерии включения:** возраст 16 лет и более; место рождения и проживания – Центрально-Черноземный регион России; русская национальность; одноплодная беременность (24–41-я неделя беременности), закончившаяся живорождением; подписанное информированное согласие.

**Критерии исключения:** возраст менее 16 лет; многоплодная беременность; роды на сроке до 24-й недели беременности; врожденные пороки развития плода/новорожденного, врожденные аномалии матки; отказ от участия в исследовании.

### Методы исследования / Study methods

#### Диагностика задержки роста плода / Diagnostics of fetal growth retardation

Диагностику ЗРП проводили на основании ультразвуковой фетометрии на аппарате XARIO SSA-660A (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония), определяли окружность живота плода, окружность головы, бипариетальный диаметр и длину бедренной плечевой кости. Предполагаемая масса тела плода была

рассчитана с использованием формулы Hadlock [19]. ЗРП определяли как массу плода < 10-го перцентиля средней массы нормального плода того же гестационного возраста.

### Методы молекулярно-генетического тестирования / Molecular genetic analysis

Для молекулярно-генетического тестирования было отобрано 5 полиморфных локусов генов метаболизма фолиевой кислоты и метионина: rs699517 *TYMS*, rs2790 *TYMS*, rs1979277 *SHMT1*, rs1805087 *MTR*, rs1801394 *MTRR*. Эти локусы являются функционально значимыми, так как связаны с эпигенетическими изменениями и транскрипцией в соответствующих генах (данные получены *in silico* с помощью онлайн ресурса Haploreg v4.2, Broad Institute Inc., США).

Для выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови использовали фенол-хлороформную экстракцию. Для обнаружения отобранных полиморфных маркеров в ДНК-образцах использовали ПЦР в режиме реального времени (real-time PCR) на основе TaqMan зондов.

### Методы генетико-статистического анализа / Methods of genetic-statistical analysis

Ассоциации между однонуклеотидными полиморфными локусами (англ. single nucleotide polymorphism, SNP) организма матери и массой тела новорожденного оценивали методом лог-линейного регрессионного анализа (использовали пакет программ gPLink) [20]. Так как распределение массы тела новорожденного не было нормальным (критерий Шапиро–Уилка), использовали его трансформированные значения. Направленность ассоциативной связи оценивали при помощи регрессионного коэффициента ( $\beta$ ) и его ошибки (SE) (изменение трансформированного показателя массы тела новорожденного на минорный аллель). Для оценки индивидуальных эффектов SNP тестировались аллельная, аддитивная, доминантная и рецессивная генетические модели с коррекцией на ковариаты – возраст, индекс массы тела (ИМТ) до беременности и множественные сравнения (использовали адаптивные пермутационные процедуры с расчетом показателя  $p_{perm}$ ). В конечном итоге, показатель  $p_{perm} < 0,0125$  принимали за статистически значимый.

Функциональные эффекты однонуклеотидных полиморфных локусов, показавших значимые ассоциации с массой тела новорожденного, оценивали с помощью различных биоинформационных ресурсов: PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) – связь с несинонимическими заменами, HaploReg v4.2 (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>) – эпигенетические эффекты, GTEx Portal (<https://www.gtexportal.org/home/>) – экспрессия и альтернативный сплайсинг генов. Оценка статистической значимости полученных данных проводилась

с использованием показателя частоты ложных обнаружений (англ. false discovery rate, FDR). В работу включали данные с уровнем значимости  $p_{FDR} \leq 0,05$ .

### Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. и ее последующими изменениями. Все пациентки подписали информированное согласие на включение в исследование и использование полученных результатов для публикаций в научных изданиях в обезличенном виде. Комитет по этике медицинского института НИУ БелГУ одобрил дизайн этого исследования, протокол № 2 от 13.02.2008.

### Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Установлены ассоциации rs1801394 *MTRR* с массой тела новорожденного у женщин с ЗРП в рамках рецессивной модели (табл. 1). Выявлено, что минорный аллель А rs1801394 *MTRR* статистически значимо связан с более низкой массой тела новорожденного ( $\beta = -0,34 \pm 0,13$ ;  $p = 0,009$ ).

С использованием онлайн портала PolyPhen-2 установлено, что полиморфизм rs1801394 гена *MTRR* определяет миссенс-замену оснований аденина на гуанин в положении 66 гена, приводящую к изменению аминокислоты изолейцина на метионин в 22 положении фермента метионин-синтаза-редуктазы. Предикторный класс данной мутации определяется как «probably damaging» («вероятно повреждающий») (оценка риска = 1,00; чувствительность = 0,00; специфичность = 1,00).

По данным онлайн ресурса HaploReg v4.2, rs1801394 *MTRR* характеризуется выраженным регуляторным потенциалом. Данный полиморфный маркер расположен в сайте модификации гистонов в промоторных областях и областях энхансеров в различных тканях и органах взрослого организма и плода (14–18 тканей). При этом обращает внимание, что полиморфизм rs1801394 *MTRR* локализован в сайте модификации гистонов, маркирующих энхансеры и промоторы в тканях и органах взрослого организма и плода, патогенетически связанных с массой тела и ростом новорожденного, а именно: культивируемые клетки мезодермы, энтодермы, эктодермы; головной мозг, в том числе мозг плода (гиппокамп, черная субстанция, кора и другие отделы); жировые

**Таблица 1 (начало).** Ассоциации полиморфных локусов генов метаболизма фолиевой кислоты и метионина с массой тела новорожденного у беременных с задержкой роста плода.

**Table 1 (beginning).** Associations between polymorphic loci of folic acid and methionine metabolism genes with neonatal body weight in pregnant women with fetal growth retardation.

Полиморфизм Polymorphism	Генотипы (генетические модели) Genotypes (genetic models)	n	%	Масса тела новорожденного, г Neonatal body weight, g M ± SD
rs699517 <i>TYMS</i>	C/C	47	47,96	2690,96 ± 132,34
	C/T	43	43,88	2693,95 ± 111,17
	T/T	8	8,16	2671,25 ± 199,67
	Минорный аллель Т (аллельная модель) Minor allele T (allelic model)			$\beta \pm SE = -0,05 \pm 0,09$ ; $p = 0,54$
	C/C vs. C/T vs. T/T (аддитивная модель) (additive model)			$\beta \pm SE = -0,06 \pm 0,09$ ; $p = 0,53$
	C/C vs. C/T + T/T (доминантная модель) (dominant model)			$\beta \pm SE = -0,08 \pm 0,11$ ; $p = 0,49$
	C/C + C/T vs. T/T (рецессивная модель) (recessive model)			$\beta \pm SE = -0,04 \pm 0,20$ ; $p = 0,84$
rs2790 <i>TYMS</i>	A/A	62	63,27	2684,03 ± 137,69
	A/G	31	31,63	2699,03 ± 118,13
	G/G	5	5,10	2721,00 ± 75,20
	Минорный аллель G (аллельная модель) Minor allele G (allelic model)			$\beta \pm SE = -0,02 \pm 0,09$ ; $p = 0,82$
	A/A vs. A/G vs. G/G (аддитивная модель) (additive model)			$\beta \pm SE = -0,02 \pm 0,09$ ; $p = 0,81$
	A/A vs. A/G + G/G (доминантная модель) (dominant model)			$\beta \pm SE = -0,07 \pm 0,11$ ; $p = 0,53$
	A/A + A/G vs. G/G (рецессивная модель) (recessive model)			$\beta \pm SE = 0,19 \pm 0,25$ ; $p = 0,44$

Полиморфизм rs1801394 гена *MTRR* ассоциирован с массой тела новорожденного у беременных с задержкой роста плода

**Таблица 1 (окончание).** Ассоциации полиморфных локусов генов метаболизма фолиевой кислоты и метионина с массой тела новорожденного у беременных с задержкой роста плода.

**Table 1 (ending).** Associations between polymorphic loci of folic acid and methionine metabolism genes with neonatal body weight in pregnant women with fetal growth retardation.

Полиморфизм Polymorphism	Генотипы (генетические модели) Genotypes (genetic models)	n	%	Масса тела новорожденного, г Neonatal body weight, g M ± SD
rs1979277 <i>SHMT1</i>	C/C	36	37,89	2675,83 ± 140,17
	C/T	44	46,32	2693,75 ± 135,05
	T/T	15	15,79	2708,67 ± 90,54
	Минорный аллель Т (аллельная модель) Minor allele T (allelic model)	$\beta \pm SE = 0,03 \pm 0,08; p = 0,70$		
	C/C vs. C/T vs. T/T (аддитивная модель) (additive model)	$\beta \pm SE = 0,03 \pm 0,08; p = 0,73$		
	C/C vs. C/T + T/T (доминантная модель) (dominant model)	$\beta \pm SE = 0,06 \pm 0,12; p = 0,61$		
	C/C + C/T vs. T/T (рецессивная модель) (recessive model)	$\beta \pm SE = -0,001 \pm 0,15; p = 0,99$		
rs1805087 <i>MTR</i>	A/A	59	60,20	2678,47 ± 141,32
	A/G	34	34,69	2711,91 ± 109,10
	G/G	5	5,10	2690,00 ± 89,44
	Минорный аллель G (аллельная модель) Minor allele G (allelic model)	$\beta \pm SE = 0,09 \pm 0,09; p = 0,33$		
	A/A vs. A/G vs. G/G (аддитивная модель) (additive model)	$\beta \pm SE = 0,19 \pm 0,09; p = 0,28$		
	A/A vs. A/G + G/G (доминантная модель) (dominant model)	$\beta \pm SE = 0,19 \pm 0,11; p = 0,09$		
	A/A + A/G vs. G/G (рецессивная модель) (recessive model)	$\beta \pm SE = -0,21 \pm 0,25; p = 0,40$		
rs1801394 <i>MTRR</i>	G/G	26	26,53	2651,54 ± 165,88
	G/A	51	52,04	2720,88 ± 101,19
	A/A	21	21,43	2665,71 ± 124,08
	Минорный аллель А (аллельная модель) Minor allele A (allelic model)	$\beta \pm SE = -0,04 \pm 0,08; p = 0,59$		
	G/G vs. G/A vs. A/A (аддитивная модель) (additive model)	$\beta \pm SE = -0,05 \pm 0,08; p = 0,57$		
	G/G vs. G/A + A/A (доминантная модель) (dominant model)	$\beta \pm SE = 0,19 \pm 0,12; p = 0,13$		
	G/G + G/A vs. A/A (рецессивная модель) (recessive model)	$\beta \pm SE = -0,34 \pm 0,13; p = 0,009$		

**Примечание:**  $\beta$  – коэффициент линейной регрессии, отражающий изменение трансформированного показателя веса новорожденного на минорный аллель; SE – ошибка трансформированного показателя; p – уровень статистической значимости; выделены статистически значимые различия; данные получены методом линейной регрессии с учетом коррекции на возраст женщины и ее индекс массы тела до беременности.

**Note:**  $\beta$  – a linear regression coefficient reflecting a change in the transformed indicator of the neonatal birth weight by the minor allele; SE – error of the transformed indicator; p – level of statistical significance; significant differences are highlighted; the data were obtained by linear regression adjusted for maternal age and body mass index before pregnancy.

ядра; скелетные мышцы, в том числе мышцы плода; амнион (только энхансеры); первичные клетки остеобластов и др.

Также rs1801394 *MTRR* локализован в области сайта связывания с двумя факторами транскрипции: STAT (англ. signal transducer and activator of transcription 3; сигнальный белок и активатор транскрипции 3)

и TBX5 (T-box 5). Различия между оценками логарифмов шансов (англ. logarithm of the odds, LOD scores) аллельных вариантов А и G для STAT составляют –1,0, а для фактора TBX5 – –12,0. Таким образом, аллель А rs1801394 *MTRR*, связанный с более низкой массой тела новорожденного, понижает аффинность к данным транскрипционным факторам.

С помощью онлайн-ресурса GTEx Portal установлено, что rs1801394 *MTRR* ассоциирован с уровнем экспрессии гена *MTRR* в различных органах и тканях, патогенетически связанных с массой тела и ростом новорожденного: подкожная и висцеральная жировая ткань ( $\beta = -0,16$ ;  $p = 2,2 \times 10^{-8}$ ;  $p_{FDR} \leq 0,05$  и  $\beta = -0,19$ ;  $p = 6,6 \times 10^{-12}$ ;  $p_{FDR} \leq 0,05$ , соответственно); щитовидная железа ( $\beta = -0,13$ ;  $p = 2,6 \times 10^{-5}$ ;  $p_{FDR} \leq 0,05$ ); культура клеток фибробластов ( $\beta = -0,11$ ;  $p = 1,5 \times 10^{-6}$ ;  $p_{FDR} \leq 0,05$ ); различные отделы головного мозга – гипоталамус, гиппокамп, мозжечок, базальные ганглии, кора и др. ( $\beta$  от  $-0,40$  до  $-0,56$ ;  $p$  от  $1,8 \times 10^{-11}$  до  $2,7 \times 10^{-17}$ ;  $p_{FDR} \leq 0,05$ ).

В итоге, rs1801394 *MTRR*, ассоциированный с массой тела новорожденного, обладает важными функциональными эффектами. Он определяет аминокислотную замену в метионин-синтаза-редуктазе (Ile22Met), локализован в регионе модифицированных гистонов, маркирующих энхансеры и промоторы в культуре клеток эктодермы, энтодермы и мезодермы; первичных клетках остеобластов; головном мозге; жировых ядрах; скелетных мышцах и др.; определяет чувствительность ДНК к двум факторам транскрипции (STAT и TBX5), связан с уровнем экспрессии мРНК гена *MTRR* в подкожной и висцеральной жировой ткани, щитовидной железе, культуре клеток фибробластов, различных отделах головного мозга.

Согласно информации из базы данных GeneCards (The Weizmann Institute of Science, Израиль, <https://www.genecards.org>), ген *MTRR* кодирует фермент метионин-синтаза-редуктазу, участвующую в биохимическом цикле преобразования метионина, который, в свою очередь, сопряжен с циклом фолиевой кислоты. Фолатный цикл связан с каскадом превращений фолиевой кислоты в тетрагидрофолаты, являющиеся донорами метильных групп, используемых в процессах биосинтеза пуринов, превращения уридинмонофосфата в тимидилат [9].

Цикл преобразования метионина связан с образованием S-аденозилметионина – основного донора метила для дальнейшего его использования метилтрансферазами в реакциях метилирования РНК, ДНК, гистонов [9]. Метилирование важно для многих клеточных процессов, включая межбелковые взаимодействия и эпигенетическую регуляцию, которые играют важную роль в эмбриональном развитии [12]. Промежуточным продуктом этих реакций метилирования является гомоцистеин, который посредством фермента метионинсинтазы преобразуется снова в метионин с использованием тетрагидрофолата в качестве донора метила и витамина B<sub>12</sub> (кобаламина) в качестве кофактора [10]. Однако кобаламин может окисляться, что приводит к инактивации метионинсинтазы. *MTRR* катализирует восстановительное метилирование кобаламина с использованием S-аденозилметионина в качестве донора метила. Таким образом,

*MTRR* играет главную роль в поддержании метионинсинтазы в активной форме и, следовательно, может быть важным фактором, определяющим концентрацию гомоцистеина в плазме крови [21].

В ряде исследований на разных популяциях подтвердилась связь высоких плазменных концентраций гомоцистеина с повышенным риском развития ЗРП или рождения ребенка с меньшей массой тела в разные триместры беременности [10–12, 22]. При этом результаты других работ не продемонстрировали наличие каких-либо различий в уровнях гомоцистеина у беременных с ЗРП [23, 24].

Также стоит отметить и неоднозначность результатов исследования связи полиморфизма rs1801394 *MTRR* с концентрацией гомоцистеина в плазме крови [25–27]. В работе, проведенной на китайской популяции, установили, что генотип GG полиморфизма rs1801394 *MTRR* связан с повышенным уровнем гомоцистеина в плазме крови [26]. Напротив, в раннем исследовании D.J. Gaughan с соавт. на выборке из Северной Ирландии было выявлено, что генотип AA rs1801394 *MTRR* способствует умеренному увеличению концентрации гомоцистеина в плазме крови [25]. Наконец, в работе, проведенной на популяции Китая, не обнаружены ассоциации данного полиморфизма с уровнем гомоцистеина в плазме крови [27].

Обращает на себя внимание неоднозначность и противоречивость результатов исследования связи rs1801394 *MTRR* с риском развития различных заболеваний, таких как дефекты нервной трубки [28], дефект межжелудочковой перегородки [29], рак молочной железы [26], колоректальный рак [21] и др.

Разнонаправленность ассоциаций rs1801394 *MTRR* с уровнем гомоцистеина в плазме крови, риском различных заболеваний может быть обусловлена различиями в частоте встречаемости данного полиморфизма в разных этнических группах по всему миру [30].

## Заключение / Conclusion

Таким образом, аллель А полиморфизма rs1801394 гена *MTRR* является фактором риска более низкой массы тела веса новорожденного. Данный полиморфный локус обладает важными функциональными эффектами. Он определяет аминокислотную замену в метионин-синтаза-редуктазе (Ile22Met), находится в регионе модифицированных гистонов, маркирующих промоторы и энхансеры в жировых ядрах, скелетных мышцах, первичных клетках остеобластов, культуре клеток эктодермы, энтодермы и мезодермы, головном мозге и др., определяет чувствительность ДНК к двум факторам транскрипции (STAT и TBX5), связан с уровнем экспрессии мРНК гена *MTRR* в подкожной и висцеральной жировой ткани, щитовидной железе, культуре клеток фибробластов, различных отделах головного мозга.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 21.11.2023. В доработанном виде: 19.12.2023.	Received: 21.11.2023. Revision received: 19.12.2023.
Принята к печати: 09.01.2024. Опубликована онлайн: 10.01.2024.	Accepted: 09.01.2024. Published online: 10.01.2024.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансирования.	The authors declare no funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Исследование одобрено этическим комитетом медицинского института НИУ БелГУ, протокол № 2 от 13.02.2008.	The study was approved by the Ethics Committee of the Medical Institute of the Belgorod National Research University, Protocol No. 2 dated of 13.02.2008.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Первичные данные могут быть предоставлены исследователям, которые предоставят методологически обоснованное предложение автору, ответственному за корреспонденцию.	Primary data are available to researchers who provide a methodologically justified proposal to the corresponding author.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

## Литература:

- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org; Martins J.G., Biggio J.R., Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(4):B2–B17. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.010>.
- Головченко О.В. Молекулярно-генетические детерминанты преэклампсии. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2019;5(4):139–49. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11>.
- Решетников Е.А. Поиск ассоциаций генов-кандидатов, дифференциально экспрессирующихся в плаценте, с риском развития плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020;6(3):338–49. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-5>.
- Баев Т.О., Панова И.А., Кузьменко Г.Н. и др. Состояние микроциркуляции у беременных женщин с гипертензивными расстройствами в III триместре беременности. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2023;9(1):113–28. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-8>.
- Pels A., Beune I.M., van Wassenaer-Leemhuis A.G. et al. Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(2):153–66. <https://doi.org/10.1111/aogs.13702>.
- D'Agostin M., Di Sipio Morgia C., Vento G., Nobile S. Long-term implications of fetal growth restriction. *World J Clin Cases*. 2023;11(3):2855–863. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i3.2855>.
- Anil K.C., Basel P.L., Singh S. Low birth weight and its associated risk factors: Health facility-based case-control study. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234907. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234907>.
- Gaccioli F., Lager S. Placental nutrient transport and intrauterine growth restriction. *Front Physiol*. 2016;7:40. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00040>.
- Ducker G.S., Rabinowitz J.D. One-carbon metabolism in health and disease. *Cell Metab*. 2017;25(1):27–42. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.009>.
- Jiang H.L., Cao L.Q., Chen H.Y. Blood folic acid, vitamin B12, and homocysteine levels in pregnant women with fetal growth restriction. *Genet Mol Res*. 2016;15(4). <https://doi.org/10.4238/gmr15048890>.
- Liu C., Luo D., Wang Q. et al. Serum homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and subsequent events of adverse pregnancy outcome: The Sichuan Homocysteine study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):176. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-02860-9>.
- Gaiday A., Balash L., Tussupkaliyev A. The role of high concentrations of homocysteine for the development of fetal growth restriction. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2022;44(4):352–9. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1743093>.
- Yila T.A., Sasaki S., Miyashita C. et al. Effects of maternal 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C Polymorphisms and tobacco smoking on infant birth weight in a Japanese population. *J Epidemiol*. 2012;22(2):91–102. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20110039>.
- Sukla K.K., Tiwari P.K., Kumar A., Raman R. Low birthweight (LBW) and neonatal hyperbilirubinemia (NNH) in an Indian cohort: Association of homocysteine, its metabolic pathway genes and micronutrients as risk factors. *PLoS One*. 2013;8(8):e71587. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071587>.
- Liew S.C., Gupta E.D. Methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet*. 2015;58(1):1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.10.004>.
- Tiwari D., Bose P.D., Das S. et al. MTHFR (C677T) polymorphism and PR (PROGINS) mutation as genetic factors for preterm delivery, fetal death and low birth weight: A Northeast Indian population based study. *Meta Gene*. 2015;3:31–42. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2014.12.002>.
- Wu H., Zhu P., Geng X. et al. Genetic polymorphism of MTHFR C677T with preterm birth and low birth weight susceptibility: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(5):1105–18. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4322-z>.
- Wang S., Duan Y., Jiang S. et al. Relationships between maternal gene polymorphisms in one carbon metabolism and adverse pregnancy outcomes: a prospective mother and child cohort study in China. *Nutrients*. 2022;14(10):2108. <https://doi.org/10.3390/nu14102108>.
- Медведев М.В. Пренатальная эхография: дифференциальный диагноз и прогноз. *М.: Реал Тайм*, 2012. 448 с.
- Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Полиморфный локус rs314276 гена *LIN28B* ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. *Акушерство и гинекология*. 2019;(2):98–104. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>.
- Wu P.P., Tang R.N., An L. A meta-analysis of MTRR A66G polymorphism and colorectal cancer susceptibility. *J BUON*. 2015;20(3):918–22.
- Bergen N.E., Schalekamp-Timmermans S., Jaddoe V.W. et al. Maternal

- and neonatal markers of the homocysteine pathway and fetal growth: The Generation R Study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2016;30(4):386–96. <https://doi.org/10.1111/ppe.12297>.
23. Laskowska M., Laskowska K., Oleszczuk J. Differences in the association between maternal serum homocysteine and ADMA levels in women with pregnancies complicated by preeclampsia and/or intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy.* 2013;32(1):83–93. <https://doi.org/10.3109/10641955.2012.751993>.
  24. Cawley S., O'Malley E.G., Kennedy R.A.K. et al. The relationship between maternal plasma homocysteine in early pregnancy and birth weight. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(18):3045–9. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1567705>.
  25. Gaughan D.J., Kluijtmans L.A., Barbaux S. et al. The methionine synthase reductase (MTRR) A66G polymorphism is a novel genetic determinant of plasma homocysteine concentrations. *Atherosclerosis.* 2001;157(2):451–6. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(00\)00739-5](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(00)00739-5).
  26. Wu X., Zou T., Cao N. Plasma homocysteine levels and genetic polymorphisms in folate metabolism are associated with breast cancer risk in Chinese women. *Hered Cancer Clin Pract.* 2014;12(1):2. <https://doi.org/10.1186/1897-4287-12-2>.
  27. Ni J., Liu Y., Zhou T., Wu X., Wang X. Single nucleotide polymorphisms in key one-carbon metabolism genes and their association with blood folate and homocysteine levels in a Chinese population in Yunnan. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2018;22(3):193–8. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2017.0195>.
  28. Dewelle W.K., Melka D.S., Akilu A.T. et al. Polymorphisms in maternal selected folate metabolism-related genes in neural tube defect-affected pregnancy. *Adv Biomed Res.* 2023;12:160. [https://doi.org/10.4103/abr.abr\\_103\\_22](https://doi.org/10.4103/abr.abr_103_22).
  29. Su J., Li Z. Analysis of MTR and MTRR gene polymorphisms in Chinese patients with ventricular septal defect. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2018;26(10):769–74. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000512>.
  30. Yadav U., Kumar P., Rai V. Distribution of methionine synthase reductase (MTRR) gene A66G polymorphism in Indian Population. *Indian J Clin Biochem.* 2021;36(1):23–32. <https://doi.org/10.1007/s12291-019-00862-9>.

## References:

1. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: [pubs@smfm.org](mailto:pubs@smfm.org); Martins J.G., Biggio J.R., Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):B2–B17. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.010>.
2. Golovchenko O.V. Molecular genetic determinants of preeclampsia. [Molekulyarno-geneticheskie determinanty preeklampsii]. *Research Results in Biomedicine.* 2019;5(4):139–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11>.
3. Reshetnikov E.A. Study of associations of candidate genes differentially expressing in the placenta with the development of placental insufficiency with fetal growth restriction. [Poisk associacij genov-kandidatov, differentsial'no ekspressiruyushchih v placentе, s riskom razvitiya placentarnoj nedostatochnosti s sindromom zaderzhki rosta ploda]. *Research Results in Biomedicine.* 2020;6(3):338–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-5>.
4. Baev T.O., Panova I.A., Kuzmenko G.N. et al. The state of microcirculation in pregnant women with hypertensive disorders in the third trimester of pregnancy. [Sostoyanie mikrocirkulyacii u beremennyh zhenshchin s gipertenzivnymi rasstrojstvami v III trimestre beremennosti]. *Research Results in Biomedicine.* 2023;9(1):113–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-8>.
5. Pels A., Beune I.M., van Wassenaer-Leemhuis A.G. et al. Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(2):153–66. <https://doi.org/10.1111/aogs.13702>.
6. D'Agostin M., Di Sipio Morgia C., Vento G., Nobile S. Long-term implications of fetal growth restriction. *World J Clin Cases.* 2023;11(3):2855–863. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i3.2855>.
7. Anil K.C., Basel P.L., Singh S. Low birth weight and its associated risk factors: Health facility-based case-control study. *PLoS One.* 2020;15(6):e0234907. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234907>.
8. Gaccioli F., Lager S. Placental nutrient transport and intrauterine growth restriction. *Front Physiol.* 2016;7:40. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00040>.
9. Ducker G.S., Rabinowitz J.D. One-carbon metabolism in health and disease. *Cell Metab.* 2017;25(1):27–42. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.009>.
10. Jiang H.L., Cao L.Q., Chen H.Y. Blood folic acid, vitamin B12, and homocysteine levels in pregnant women with fetal growth restriction. *Genet Mol Res.* 2016;15(4). <https://doi.org/10.4238/gmr15048890>.
11. Liu C., Luo D., Wang Q. et al. Serum homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and subsequent events of adverse pregnancy outcome: The Sichuan Homocysteine study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):176. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-02860-9>.
12. Gaiday A., Balash L., Tussupkaliyev A. The role of high concentrations of homocysteine for the development of fetal growth restriction. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022;44(4):352–9. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1743093>.
13. Yila T.A., Sasaki S., Miyashita C. et al. Effects of maternal 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C Polymorphisms and tobacco smoking on infant birth weight in a Japanese population. *J Epidemiol.* 2012;22(2):91–102. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20110039>.
14. Sukla K.K., Tiwari P.K., Kumar A., Raman R. Low birthweight (LBW) and neonatal hyperbilirubinemia (NNH) in an Indian cohort: Association of homocysteine, its metabolic pathway genes and micronutrients as risk factors. *PLoS One.* 2013;8(8):e71587. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071587>.
15. Liew S.C., Gupta E.D. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet.* 2015;58(1):1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.10.004>.
16. Tiwari D., Bose P.D., Das S. et al. MTHFR (C677T) polymorphism and PR (PROGINS) mutation as genetic factors for preterm delivery, fetal death and low birth weight: A Northeast Indian population based study. *Meta Gene.* 2015;3:31–42. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2014.12.002>.
17. Wu H., Zhu P., Geng X. et al. Genetic polymorphism of MTHFR C677T with preterm birth and low birth weight susceptibility: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(5):1105–18. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4322-z>.
18. Wang S., Duan Y., Jiang S. et al. Relationships between maternal gene polymorphisms in one carbon metabolism and adverse pregnancy outcomes: a prospective mother and child cohort study in China. *Nutrients.* 2022;14(10):2108. <https://doi.org/10.3390/nu14102108>.
19. Medvedev M.V. Prenatal echography: differential diagnosis and prognosis. [Prenatal'naya ekhografiya: differentsial'nyj diagnoz i prognoz]. *Moscow: Real Time.* 2012. 448 p. (In Russ.).
20. Ponomarenko I.V., Reshetnikov E.A., Polonikov A.V., Churnosov M.I. The polymorphic locus rs314276 of the LIN28B gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia. [Polimorfnyj lokus rs314276 gena LIN28B associirovan s vozrastom menarhe u zhenshchin Central'nogo Chernozem'ya Rossii]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019;(2):98–104. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>.
21. Wu P.P., Tang R.N., An L. A meta-analysis of MTRR A66G polymorphism and colorectal cancer susceptibility. *J BUON.* 2015;20(3):918–22.
22. Bergen N.E., Schalekamp-Timmermans S., Jaddoe V.W. et al. Maternal and neonatal markers of the homocysteine pathway and fetal growth: The Generation R Study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2016;30(4):386–96. <https://doi.org/10.1111/ppe.12297>.
23. Laskowska M., Laskowska K., Oleszczuk J. Differences in the association between maternal serum homocysteine and ADMA levels in women with pregnancies complicated by preeclampsia and/or intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy.* 2013;32(1):83–93. <https://doi.org/10.3109/10641955.2012.751993>.
24. Cawley S., O'Malley E.G., Kennedy R.A.K. et al. The relationship between maternal plasma homocysteine in early pregnancy and birth weight. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(18):3045–9. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1567705>.

Полиморфизм rs1801394 гена *MTRR* ассоциирован с массой тела новорожденного у беременных с задержкой роста плода

25. Gaughan D.J., Kluijtmans L.A., Barbaux S. et al. The methionine synthase reductase (MTRR) A66G polymorphism is a novel genetic determinant of plasma homocysteine concentrations. *Atherosclerosis*. 2001;157(2):451–6. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(00\)00739-5](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(00)00739-5).
26. Wu X., Zou T., Cao N. Plasma homocysteine levels and genetic polymorphisms in folate metabolism are associated with breast cancer risk in chinese women. *Hered Cancer Clin Pract*. 2014;12(1):2. <https://doi.org/10.1186/1897-4287-12-2>.
27. Ni J., Liu Y., Zhou T., Wu X., Wang X. Single nucleotide polymorphisms in key one-carbon metabolism genes and their association with blood folate and homocysteine levels in a Chinese population in Yunnan. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018;22(3):193–8. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2017.0195>.
28. Dewelle W.K., Melka D.S., Aklilu A.T. et al. Polymorphisms in maternal selected folate metabolism-related genes in neural tube defect-affected pregnancy. *Adv Biomed Res*. 2023;12:160. [https://doi.org/10.4103/abr.abr\\_103\\_22](https://doi.org/10.4103/abr.abr_103_22).
29. Su J., Li Z. Analysis of MTR and MTRR gene polymorphisms in Chinese patients with ventricular septal defect. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2018;26(10):769–74. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000512>.
30. Yadav U., Kumar P., Rai V. Distribution of methionine synthase reductase (MTRR) gene A66G polymorphism in Indian Population. *Indian J Clin Biochem*. 2021;36(1):23–32. <https://doi.org/10.1007/s12291-019-00862-9>.

#### Сведения об авторах:

**Решетникова Юлия Николаевна** – аспирант кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6123-4086>.

**Пономаренко Ирина Васильевна** – д.м.н., доцент, профессор кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>. Scopus Author ID: 57190225823.

**Чурносов Владимир Михайлович** – аспирант кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0312-0829>.

**Пономаренко Марина Сергеевна** – аспирант кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8519-4594>.

**Чурносов Михаил Иванович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>. Scopus Author ID: 6601948788.

**Решетников Евгений Александрович** – д.б.н., доцент, профессор кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия. E-mail: [reshetnikov@bsu.edu.ru](mailto:reshetnikov@bsu.edu.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5429-6666>. Scopus Author ID: 7006183889.

#### About the authors:

**Yulia N. Reshetnikova** – MD, Postgraduate Student, Department of Medical and Biological Disciplines, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6123-4086>.

**Irina V. Ponomarenko** – MD, Dr Med Sci, Associate Professor, Professor, Department of Medical and Biological Disciplines, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>. Scopus Author ID: 57190225823.

**Vladimir M. Churnosov** – MD, Postgraduate Student, Department of Medical and Biological Disciplines, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0312-0829>.

**Marina S. Ponomarenko** – MD, Postgraduate Student, Department of Medical and Biological Disciplines, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8519-4594>.

**Mikhail I. Churnosov** – MD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Medical and Biological Disciplines, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>. Scopus Author ID: 6601948788.

**Evgeniy A. Reshetnikov** – MD, Dr Biol Sci, Associate Professor, Professor, Department of Medical and Biological Disciplines, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia. E-mail: [reshetnikov@bsu.edu.ru](mailto:reshetnikov@bsu.edu.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5429-6666>. Scopus Author ID: 7006183889.