



Гуляева О.Н.¹, Казицкая А.С.¹, Жукова А.Г.¹, Загородникова О.А.^{2,3},
Алексеева М.В.², Ренге Л.В.^{2,3}

Связь полиморфизма гена *HIF-1A* (rs11549465) с врождёнными пороками и задержкой внутриутробного развития плода

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк, Россия;

²ГАУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 имени Г.П. Курбатова», 654057, Новокузнецк, Россия;

³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 654005, Новокузнецк, Россия

Введение. Врождённые пороки развития давно получили статус маркера экологического неблагополучия. У 6% новорождённых в мире диагностируются врождённые пороки развития различной этиологии, у 30 миллионов наблюдается задержка внутриутробного развития, зачастую связанная с гипоксией, при этом число данных патологий достоверно выше в экологически неблагоприятных регионах. Степень устойчивости к гипоксии определяется фактором транскрипции, индуцируемым гипоксическими состояниями, — *HIF*. Выявлен полиморфизм гена *HIF*, определяющий различия в активности транскрипционного фактора, кодируемого этим геном, а следовательно, различия в уровне устойчивости к гипоксии. В последнее время *HIF* обнаруживается и в ответ на активацию свободнорадикальных процессов.

Материалы и методы. Обследованы 55 женщин, проживающих на территории юга Кузбасса, большинство из них — в г. Новокузнецке. В группу контроля вошли 18 женщин, выносивших здорового ребёнка; группу исследования составили 11 женщин, родивших детей с задержкой внутриутробного развития, и 26 женщин, родивших детей с врождёнными пороками развития. Геномную ДНК выделяли с помощью метода фенол-хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической крови. Типирование генов проводили методом *real-time*.

Результаты. В исследуемых группах у женщин, родивших детей с врождёнными пороками развития, достоверных различий встречаемости полиморфизмов мутантного и дикого типов не обнаружено. В группе женщин, родивших детей с задержкой внутриутробного развития, показана достоверная связь полиморфизма С/Т у матери с задержкой внутриутробного развития плода ($\chi^2 = 4,54$; $OR = 9,71$), в то время как предковая форма С/С связана с резистентностью к данной патологии.

Ограничения исследования. Поскольку выявление ассоциации полиморфизма гена *HIF-1A* (rs11549465) с задержкой внутриутробного развития плода носило пилотный характер, целесообразно увеличение выборки.

Заключение. Полученные результаты могут свидетельствовать о ведущей роли субъединицы *HIF-α* в адаптации организма к гипоксии и второстепенном значении данного белка в регуляции про- и антиоксидантного баланса.

Ключевые слова: врождённые пороки развития; задержка внутриутробного развития; *HIF*; полиморфизм гена *HIF-1A*; гипоксия; ксенобиотики

Соблюдение этических стандартов. Обследование пациентов соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г. Каждый участник исследования дал информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании и публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Гигиена и санитария».

Для цитирования: Гуляева О.Н., Казицкая А.С., Жукова А.Г., Загородникова О.А., Алексеева М.В., Ренге Л.В. Связь полиморфизма гена *HIF-1A* (rs11549465) с врождёнными пороками и задержкой внутриутробного развития плода. *Гигиена и санитария*. 2022; 101(7): 793-797. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-7-793-797> <https://www.elibrary.ru/oqrgjd>

Для корреспонденции: Гуляева Ольга Николаевна, ст. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк. E-mail: Gulyaich1973@mail.ru

Участие авторов: Гуляева О.Н. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, редактирование; Казицкая А.С. — сбор и обработка материала; Жукова А.Г. — редактирование; Загородникова О.А. — сбор и обработка материала; Алексеева М.В. — сбор и обработка материала; Ренге Л.В. — концепция и дизайн исследования. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила: 17.03.2022 / Принята к печати: 08.06.2022 / Опубликовано: 31.07.2022

Olga N. Gulyaeva¹, Anastasiya S. Kazitskaya¹, Anna G. Zhukova¹, Olga A. Zagorodnikova^{2,3}, Marina V. Alekseeva², Lyudmila V. Renge^{2,3}

Association of *HIF-1A* (rs11549465) gene polymorphism with congenital malformations and intrauterine growth retardation of the fetus

¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;

²Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 1, Novokuznetsk, 654057, Russian Federation;

³Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation

Introduction. Congenital malformations have long received the status of a marker of environmental distress. Six per cent of the newborns in the world are diagnosed with congenital malformations of various etiologies, 30 million develop intrauterine growth retardation, often associated with hypoxia, while the number of these pathologies is significantly higher in environmentally unfavourable regions.

The degree of resistance to hypoxia is determined by the transcription factor induced by hypoxic conditions – *HIF*. There is revealed polymorphism of the *HIF* gene, which determines the differences in the activity of the transcription factor encoded by this gene, and therefore, the differences in the level of resistance to hypoxia. Recently, *HIF* has also been detected in response to the activation of free radical processes.

Materials and methods. The study examined fifty five women living in the South of Kuzbass, most of them in the city of Novokuznetsk. 18 women were included in the control group because they carried a healthy child, the study group consisted of 11 women who gave birth to children with intrauterine growth retardation, and 26 women who gave birth to children with congenital malformations.

Genomic DNA was isolated from peripheral blood leukocytes using the phenol-chloroform extraction method. Gene typing was carried out by the Real Time method.

Results. Among the studied groups, in women who gave birth to children with congenital malformations, there were no reliable differences in the occurrence of polymorphisms of mutant and wild types. In the group of women who gave birth to children with intrauterine growth retardation, a reliable association of C/T polymorphism in the mother with intrauterine fetal growth retardation was shown ($\chi^2 = 4.54$; OR = 9.71), while the ancestral form of C/C was associated with resistance to this pathology.

Limitations. Since the identification of the association of the *HIF-1A* (rs11549465) gene polymorphism with intrauterine growth retardation was of a pilot nature, it is advisable to increase the sample.

Conclusion. The results obtained may indicate the leading role of the *HIF-α* subunit in the body's adaptation to hypoxia and the secondary importance of this protein in the regulation of pro- and antioxidant balance.

Keywords: congenital malformations; intrauterine growth retardation; *HIF*; *HIF-1A* gene polymorphism; hypoxia; xenobiotics

Compliance with ethical standards. The examination of the patients complied with the ethical standards of the Bioethical Committee of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, developed in accordance with the Helsinki Declaration of the World Association “Ethical Principles of Conducting Scientific Medical Research with Human Participation” as amended in 2013 and “Rules of Clinical Practice in the Russian Federation”, approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 266 of June 19, 2003. All participants signed an informed consent to participate in the study.

For citation: Gulyaeva O.N., Kazitskaya A.S., Zhukova A.G., Zagorodnikova O.A., Alekseeva M.V., Renge L.V. Association of *HIF-1A* (rs11549465) gene polymorphism with congenital malformations and intrauterine growth retardation of the fetus. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2022; 101(7): 793-797. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-7-793-797> <https://elibrary.ru/oqrgid> (in Russian)

For correspondence: Olga N. Gulyaeva, senior researcher of the molecular-genetic and experimental study laboratory of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation. E-mail: Gulyaich1973@mail.ru

Information about the authors:

Gulyaeva O.N., <https://orcid.org/0000-0003-2225-6923>
Zhukova A.G., <https://orcid.org/0000-0002-4797-7842>
Alekseeva M.V., <https://orcid.org/0000-0001-7553-0856>

Kazitskaya A.S., <https://orcid.org/0000-0001-8292-4810>
Zagorodnikova O.A., <https://orcid.org/0000-0002-1075-2957>
Renge L.V., <https://orcid.org/0000-0002-7237-9721>

Contribution: Gulyaeva O.N. – concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, editing; Kazitskaya A.S. – collection and processing of material; Zhukova A.G. – editing; Zagorodnikova O.A. – collection and processing of material; Alekseeva M.V. – collection and processing of material; Renge L.V. – concept and design of the study. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: March 17, 2022 / Accepted: June 08, 2022 / Published: July 31, 2022

Введение

Стремительная индустриализация привела к нарушению экологического равновесия за счёт введения в окружающую среду большого количества новых химических соединений с различной мутагенной активностью. В последние годы появляется всё больше работ, в которых прослеживается влияние экологических факторов на развитие различных патологий. Значительно их воздействие и на репродуктивное здоровье женщин, при этом многие химические соединения, повреждая материнский организм, способны также преодолевать плацентарный барьер и оказывать эмбриотоксическое действие. Частота встречаемости патологических изменений у плода и различных проявлений неонатальных болезней значительно возрастает в крупных индустриальных регионах с высокой антропогенной нагрузкой. В мире ежегодно рождается около 30 миллионов младенцев с задержкой вну-

триутробного развития (ЗВУР), при этом распространённость ЗВУР составляет от 5% в развитых странах до 23% в развивающихся, Россия занимает промежуточное положение – 18% [1–7]. Выяснение основных факторов риска развития данной мультифакторной патологии является одной из актуальных задач современной медицины, поскольку она обуславливает около трети мертворождений, высокую заболеваемость и смертность детей первого года жизни, а также является одной из наиболее частых причин преждевременных родов [2, 8].

По обобщённым эпидемиологическим данным, врождённые пороки развития (ВПР) фиксируются у 4–6% детей. В половине случаев это тяжёлые пороки, требующие дорогостоящей поддерживающей терапии, операционных мероприятий с высокой летальностью [9], при этом в Кемеровской области количество детей с ВПР в разы превышает среднемировые показатели [10].

Таблица 1 / Table 1

Полиморфизм *HIF-1A* (rs11549465) у женщин, родивших детей с врождёнными пороками развития
***HIF-1A* (rs11549465) polymorphism in the women who gave birth to children with congenital malformations**

Группа Group	<i>HIF-1A</i> (rs11549465)		
	CC	CT	TT
Женщины с врождёнными пороками развития плода, $n = 26$ Women with congenital fetal malformations, $n = 26$	24	2	0
Контроль, $n = 18$ Control, $n = 18$	17	1	0
Критерии различий распределений генотипов в контроле и у женщин с врождёнными пороками развития плода: Criteria for the differences in genotype distributions in the control and in the women with congenital fetal malformations:			
χ^2	0.08	0.08	«Ошибка» / «Error»
OR	0.71	1.42	«Ошибка» / «Error»
Достоверность различий по сравнению с контролем, p Reliability of the differences compared with the control, p	0.782	0.782	—
95%-й доверительный интервал, CI 95% confidence interval, CI	8.425–0.059	16.910–0.118	—

Врождённые пороки развития чаще всего имеют мультифакторную природу, то есть возникают в результате сочетанного действия наследственной предрасположенности и воздействия тератогенных факторов экзогенной и эндогенной природы. Они могут возникать в результате геномных, генных мутаций, а также нарушений биохимических процессов как на клеточном, так и на тканевом уровнях [11–13]. Среди химических соединений выделяется большая группа ксенобиотиков, которые, попадая в организм, подвергаются частичной или полной биотрансформации. На первом этапе возникают биологически активные вещества с высокой тератогенностью за счёт способности связываться с молекулой ДНК, повреждая её первичную структуру. Затем эти вещества вступают в реакцию конъюгации с эндогенными субстратами, становятся малотоксичными и выводятся из организма. При нарушении баланса между этими двумя этапами возможно накопление электрофильных метаболитов, что приводит к увеличению мутагенной активности и, как следствие, к повышению частоты возникновения ВПР и ЗВУР [14–16].

Относящиеся к веществам с опасными эмбриотоксическими эффектами blastomagenic и канцерогенные соединения, пестициды, диоксиды, многие тяжёлые металлы вызывают выраженное снижение детоксикационной функции плаценты за счёт уменьшения активности глутатион-S-трансферазы, что приводит к гипоксии плода, способствуя осложнению течения беременности и родов [17].

За адаптацию организма к гипоксическим состояниям отвечает индуцируемый ими фактор транскрипции HIF (Hypoxia Inducible Factor), который соединяется с активированными им белками и запускает механизмы клеточного ответа на получаемые извне сигналы о гипоксии [18, 19]. В последние годы появились работы, свидетельствующие о его роли в регуляции свободнорадикальных процессов, возникающих в результате воздействия ксенобиотиков [20–23]. Выявлен полиморфизм гена *HIF*, определяющий различия в активности транскрипционного фактора, кодируемого этим геном, и, следовательно, различия в уровне устойчивости к гипоксии [24–27]. Обнаружено 34 однонуклеотидных полиморфизма в гене *HIF-1 α* , 16 из которых показали значимые ассоциации с 40 различными заболеваниями [28, 29].

Цель исследования — изучить полиморфизм гена *HIF-1A* (rs11549465) у женщин, проживающих в крупном промышленном центре и родивших детей с ВПР и ЗВУР.

Материалы и методы

На базе ГАУЗ КО «Новокузнецкий перинатальный центр» и ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (НИИ КППЗ) обследованы 55 женщин, проживающих на территории юга Кузбасса, большинство из них — в г. Новокузнецке. В группу контроля вошли 18 женщин, выносивших здорового ребёнка, группу исследования составили 11 женщин, родивших детей с задержкой внутриутробного развития, и 26 женщин, родивших детей с врождёнными пороками развития.

Обследование пациентов соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета НИИ КППЗ, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г. Всеми участниками было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Геномную ДНК выделяли с помощью метода фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом из лейкоцитов периферической крови [30].

Типирование генов проводили методом *real-time* на приборе DTprime 4 производства ООО «НПО ДНК-Технология». Тест-системы для молекулярно-генетического анализа полиморфизма *HIF-1A* (rs11549465) были разработаны Институтом химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН и синтезированы ООО «СибДНК».

Сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов с целью выявления ассоциации с риском ВПР и ЗВУР, тест на соответствие распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга проводили по описанным ранее методикам [14].

Результаты

В ходе исследования выявлены полиморфизмы гена *HIF-1A*, достоверно связанные с развитием ЗВУР и резистентностью к данной патологии. В группе женщин, родивших детей с ВПР, достоверных связей получено не было.

В работе исследовалась частота встречаемости полиморфизмов гена *HIF-1A* (rs11549465) у женщин, родивших детей с врождённым пороком развития (табл. 1). Значимых

Таблица 2 / Table 2

Полиморфизм *HIF-1A* (rs11549465) у женщин, родивших детей с задержкой внутриутробного развития
***HIF-1A* (rs11549465) polymorphism in the women who gave birth to children with intrauterine growth retardation**

Группа Group	<i>HIF-1A</i> (rs11549465)		
	CC	CT	TT
Женщины с задержкой внутриутробного развития плода, $n = 11$ Women with intrauterine growth retardation of the fetus, $n = 11$	7	4	0
Контроль, $n = 18$ Control, $n = 18$	17	1	0
Критерии различий распределений генотипов в контроле и у женщин с врождёнными пороками развития плода: Criteria for the differences in genotype distributions in the control and in the women with congenital fetal malformations:			
χ^2	4.54	4.54	«Ошибка» / «Error»
<i>OR</i>	0.10	9.71	«Ошибка» / «Error»
Достоверность различий по сравнению с контролем, p Reliability of the differences compared with the control, p	0.033	0.033	—
95%-й доверительный интервал, CI 95% confidence interval, CI	1.091–0.009	103.04–0.915	—

различий в частоте встречаемости мутантного генотипа *C/T* ($\chi^2 = 0,08$; *OR* = 1,42) с предковым генотипом *C/C* ($\chi^2 = 0,08$; *OR* = 0,71) *HIF-1A* в исследуемых группах не выявлено, генотип *T/T* в связи с редкой частотой в популяции и незначительной выборкой обнаружен не был.

В группе женщин, родивших детей с задержкой внутриутробного развития, установлена статистически достоверная связь генотипа *C/T* ($\chi^2 = 4,54$; *OR* = 9,71) с развитием ЗВУР, в то время как генотип *C/C* ($\chi^2 = 4,54$; *OR* = 0,1) достоверно связан с резистентностью к развитию данной патологии (табл. 2).

Обсуждение

Регуляция транскрипции — очень сложный кислородозависимый процесс. При снижении уровня кислорода в крови повышается уровень активных форм кислорода в клетке, отвечает за этот процесс HIF (фактор, индуцируемый гипоксией), состоящий из двух субъединиц — HIF- α и HIF- β . Ведущую роль в адаптации организма к гипоксии играет кислород-чувствительная субъединица HIF- α . Обнаружено три её изоформы, имеющие специфические свойства, — HIF-1 α , HIF-2 α и HIF-3 α [31]. Изоформа HIF-1 α , кроме всего перечисленного, играет важную роль в регуляции про- и антиоксидантного баланса [29].

Среди 16 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с различными заболеваниями, одним из наиболее

изученных является rs11549465 *C > T* в гене *HIF-1A*. В случае этого полиморфизма происходит замена пролина на серин (Pro582Ser; C1772T), которая влияет на функционирование мРНК HIF-1 α , повышая экспрессию фактора транскрипции HIF-1 α [29, 32–34].

В нашей работе исследованы две группы женщин, родивших детей с ВПР и ЗВУР. В первой группе достоверных различий встречаемости полиморфизмов мутантного и дикого типов не обнаружено. Во второй показана достоверная связь полиморфизма *C/T* у матери с задержкой внутриутробного развития плода ($\chi^2 = 4,54$; *OR* = 9,71), в то время как предковая форма *C/C* связана с резистентностью к данной патологии. Поскольку выявление ассоциации полиморфизма гена *HIF-1A* (rs11549465) с задержкой внутриутробного развития плода носило пилотный характер, целесообразно увеличение выборок.

Заключение

При изучении распределения генотипа *C/T HIF-1A* получены статистически достоверные различия для группы женщин, родивших детей с ЗВУР, в то время как для женщин, родивших детей с ВПР, достоверных различий не получено, что может свидетельствовать о ведущей роли субъединицы HIF- α в адаптации организма к гипоксии и второстепенном значении данного белка в регуляции про- и антиоксидантного баланса.

Литература

(п.п. 1–6, 10, 11, 19, 21–23, 25–28, 30, 35, 36 см. References)

- Ганичкина М.Б., Мантрова Д.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Хачатурян А.А., Зиганшина М.М. Ведение беременности при задержке роста плода. *Акушерство и гинекология*. 2017; (10): 5–11. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.10.5-11>
- Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Карданова М.А. *Критическое состояние плода: диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
- Передвигина А.В. *Частота, структура и факторы риска формирования врожденных пороков развития плода и новорожденного в Удмуртской Республике*. Пермь; 2009.
- Дурнев А.Д. Профилактика индуцированного мутагенеза. *Медицинская генетика*. 2005; 4(4): 56.
- Гуляева О.Н., Жукова А.Г., Казичкая А.С., Лузина Ф.А., Алексеева М.В., Ренге Л.В. и др. Степень антропогенной нагрузки, полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков и врождённые пороки развития плода как звенья одной цепи. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(7): 658–62. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-7-658-662>
- Гуляева О.Н., Казичкая А.С., Алексеева М.В., Ренге Л.В., Жукова А.Г. К вопросу о взаимосвязи частоты врождённых пороков развития плода у женщин промышленного региона с полиморфизмом генов системы биотрансформации. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(7): 585–90. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-7-585-590>
- Гордеева Л.А., Воронина Е.Н., Глушков А.Н. Генетические особенности метаболизма ксенобиотиков и предрасположенность к патологии беременности. Часть I. *Медицина в Кузбассе*. 2016; 15(2): 8–16.
- Гуляева О.Н., Казичкая А.С., Загородникова О.А., Ренге Л.В., Жукова А.Г. Полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков и задержка внутриутробного развития плода у работниц промышленных предприятий. *Медицина труда и промышленная экология*. 2021; 61(6): 415–20. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-6-415-420>
- Богомолова Т.Ю., Калугина З.И., Смирнова Н.Е., Соболева С.В., Фадеева О.П., Черкашина Т.Ю. и др. *Перспективы и риски развития человеческого потенциала в Сибири*. Новосибирск; 2014.

18. Сазонтова Т.Г., Анчишкина Н.А., Жукова А.Г., Бедарева И.В., Пилаева Е.А., Кривенцова Н.А. Роль активных форм кислорода и редокс-сигнализации при адаптации к изменению уровня кислорода. *Физиологический журнал*. 2008; (2): 18–32.
20. Алехина Д.А., Жукова А.Г., Сазонтова Т.Г. Влияние малых доз неорганических соединений фтора на уровень свободнорадикального окисления и внутриклеточных защитных систем в сердце, лёгких и печени. *Технологии живых систем*. 2016; 13(6): 49–56.
24. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор (HIF-1α) как мишень фармакологического воздействия. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2013; 11(2): 8–16.
29. Жукова А.Г., Казизская А.С., Сазонтова Т.Г., Михайлова Н.Н. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF): структура, функции и генетический полиморфизм. Обзор. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(7): 723–28. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-7-723-728>
31. Спицын В.А. Биохимический полиморфизм человека: антропологические аспекты. М.; 1985.
32. Артамонова В.Г. Актуальные проблемы промышленной экологии и профилактики профессиональных заболеваний. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1998; (1): 38–42.
33. Ахметов И.И., Хакимуллина А.М., Любаева Е.В., Виноградова О.Л., Рогозкин В.А. Влияние полиморфизма гена *HIF1A* на мышечную деятельность человека. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008; 146(9): 327–9.
34. Жур К.В., Кундас Л.А., Бышнёв Н.И., Морозик П.М., Моссе И.Б. Ген *HIF1A* как генетический маркер устойчивости к физическим нагрузкам. *Вестник Башкирского государственного аграрного университета*. 2013; (3): 58–60.

References

1. Sharma D., Shastri S., Farahbakhsh N., Sharma P. Intrauterine growth restriction – part I. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2016; 29(24): 3977–87. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1152249>
2. Nardoza L.M.M., Caetano A.C.R., Zamarian A.C.P., Mazzola J.B., Silva C.P., Marçal V.M.G., et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017; 295(5): 1061–77. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4341-9>
3. Priante E., Verlato G., Giordano G., Stocchero M., Visentin S., Mardegan V., et al. Intrauterine Growth Restriction: New Insight from the Metabolomic Approach. *Metabolites*. 2019; 9(11): 267. <https://doi.org/10.3390/metabo9110267>
4. Tang L., He G., Liu X., Xu W. Progress in the understanding of the etiology and predictability of fetal growth restriction. *Reproduction*. 2017; 153(6): 227–40. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0287>
5. Lafalla O., Esteban L.M., Lou A.C., Cornudella R., Domínguez M., Sanz G., et al. Clinical utility of thrombophilia, anticoagulant treatment, and maternal variables as predictors of placenta-mediated pregnancy complications: an extensive analysis. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2021; 34(4): 588–98. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1611764>
6. Silver R.M., Zhao Y., Spong C.Y., Sibai B., Wendel G. Jr., Wenstrom K. Prothrombin Gene G20210A Mutation and Obstetric Complications. *Obstet. Gynecol.* 2010; 115(1): 14–20. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181c88918>
7. Ganichkina M.B., Mantrova D.A., Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Khachatryan A.A., Ziganshina M.M. Pregnancy management complicated by intrauterine growth restriction. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; (10): 5–11. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.10.5-11> (in Russian)
8. Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timokhina E.V., Kardanova M.A. *Critical Condition of the Fetus: Diagnostic Criteria, Obstetric Tactics, Perinatal Outcomes [Kriticheskoe sostoyaniye ploda: diagnosticheskie kriterii, akusherskaya takтика, perinatal'nye iskhody]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (in Russian)
9. Peredvigina A.V. *Frequency, Structure and Risk Factors for the Formation of Congenital Malformations of the Fetus and Newborn in the Udmurt Republic [Chastota, struktura i faktory riska formirovaniya vrozhdennykh porokov razvitiya ploda i novorozhdenno v Udmurtskoy respublike]*. Perm'; 2009. (in Russian)
10. Towbin J.A., Casey B., Belmont J. The molecular basis of vascular disorders. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 64(3): 678–84. <https://doi.org/10.1086/302303>
11. Woolf A.S., Winyard P.J.D. Molecular mechanisms of human embryogenesis: developmental pathogenesis of renal tract malformations. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2002; 5(2): 108–29. <https://doi.org/10.1007/s10024001-0141-z>
12. Durnev A.D. Prevention of induced mutagenesis. *Meditsinskaya genetika*. 2005; 4(4): 56. (in Russian)
13. Gulyaeva O.N., Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Luzina F.A., Alekseeva M.V., Renge L.V., et al. The degree of anthropogenic load, gene polymorphism of the xenobiotic biotransformation system and congenital malformations as links in the same chain. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021; 100(7): 658–62. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-7-658-662> (in Russian)
14. Gulyaeva O.N., Kazitskaya A.S., Alekseeva M.V., Renge L.V., Zhukova A.G. The relationship between the frequency of congenital malformations in newborns of women residing in an industrial region with the polymorphism of the genes of the biotransformation system. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2018; 97(7): 585–90. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-7-585-590> (in Russian)
15. Gordeeva L.A., Voronina E.N., Glushkov A.N. Genetic features of xenobiotics metabolism and susceptibility to pathology of pregnancy. Part I. *Meditsina v Kuzbasse*. 2016; 15(2): 8–16. (in Russian)
16. Gulyaeva O.N., Kazitskaya A.S., Zagorodnikova O.A., Renge L.V., Zhukova A.G. Gene polymorphism of the xenobiotic biotransformation system and the intrauterine fetal growth retardation in female workers of industrial enterprises. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2021; 61(6): 415–20. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-6-415-420> (in Russian)
17. Bogomolova T.Yu., Kalugina Z.I., Smirnova N.E., Soboleva S.V., Fadeeva O.P., Cherkashina T.Yu., et al. *Prospects and Risks of Human Potential Development in Siberia [Perspektivy i riski razvitiya chelovecheskogo potentsiala v Sibiri]*. Novosibirsk; 2014. (in Russian)
18. Sazonova T.G., Anchishkina N.A., Zhukova A.G., Bedareva I.V., Pilaeva E.A., Kriventsova N.A. The role of reactive oxygen species and redox signaling in adaptation to changes in oxygen levels. *Fiziologichnyy zhurnal*. 2008; (2): 18–32. (in Russian)
19. Pugh C.W., Ratcliffe P.J. New horizons in hypoxia signaling pathways. *Exp. Cell Res.* 2017; 356(2): 116–21. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.03.008>
20. Alekhina D.A., Zhukova A.G., Sazonova T.G. Influence of small doses of inorganic fluoride compounds on the level of free radical oxidation and intracellular defense systems in the heart, lungs and liver. *Tekhnologii zhivyykh sistem*. 2016; 13(6): 49–56. (in Russian)
21. Zhukova A.G., Sazonova T.G. Hypoxia inducible factor-1α: function and biological role. *Hypoxia Med. J.* 2005; 13 (3–4): 34–41.
22. Zakharenkov V.V., Mikhailova N.N., Zhdanova N.N., Gorokhova L.G., Zhukova A.G. Experimental study of the mechanisms of intracellular defense in cardiomyocytes associated with stages of anthracosilicosis development. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2015; 159(4): 431–4. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2983-9>
23. Ban J.J., Ruthenborg R.J., Cho K.W., Kim J.W. Regulation of obesity and insulin resistance by hypoxia-inducible factors. *Hypoxia (Auckl.)*. 2014; 2: 171–83. <https://doi.org/10.2147/HP.S68771>
24. Novikov V.E., Levchenkova O.S. Hypoxia-inducible factor as a pharmacological target. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2013; 11(2): 8–16. (in Russian)
25. Formenti F., Constantin-Teodosiu D., Emmanuel Y., Cheeseman J., Dorrington K.L., Edwards L.M., et al. Regulation of human metabolism by hypoxia-inducible factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010; 107(28): 12722–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002339107>
26. Liu B., Liu Q., Song Y., Li X., Wang Y., Wan S., et al. Polymorphisms of *HIF1A* gene are associated with prognosis of early stage non-small-cell lung cancer patients after surgery. *Med. Oncol.* 2014; 31(4): 877. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0877-8>
27. Guo X., Li D., Chen Y., An J., Wang K., Xu Zh., et al. SNP rs2057482 in *HIF1A* gene predicts clinical outcome of aggressive hepatocellular carcinoma patients after surgery. *Sci. Rep.* 2015; 5(1): 11846. <https://doi.org/10.1038/srep11846>
28. Gladek I., Ferdin J., Horvat S., Calin G.A., Kunej T. *HIF1A* gene polymorphisms and human diseases: graphical review of 97 association studies. *Genes Chromosomes Cancer*. 2017; 56(6): 439–52. <https://doi.org/10.1002/gcc.22449>
29. Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Sazonova T.G., Mikhaylova N.N. Hypoxia-inducible factor (hif): structure, function and genetic polymorphism. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2019; 98(7): 723–28. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-7-723-728> (in Russian)
30. Schmidt R.J., Romitti P.A., Burns T.L., Murray J.C., Browne M.L., Druschel C.M., et al. Caffeine, selected metabolic gene variants, and risk for neural tube defects. *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 2010; 88(7): 560–9. <https://doi.org/10.1002/bdra.20681>
31. Spitsyn V.A. *Biochemical Polymorphism of Man: Anthropological Aspects [Biokhimicheskiy polimorfizm cheloveka: antropologicheskie aspekty]*. Moscow; 1985. (in Russian)
32. Artamonova V.G. Actual problems of industrial ecology and prevention of occupational diseases. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 1998; (1): 38–42. (in Russian)
33. Akhmetov I.I., Khakimullina A.M., Lyubaeva E.V., Vinogradova O.L., Rogozkin V.A. Effect of *HIF1A* gene polymorphism on human muscle performance. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2008; 146(9): 327–9. (in Russian)
34. Zhur K.V., Kundas L.A., Byshnev N.I., Morozik P.M., Mosse I.B. *HIF1A* gene as a genetic marker of athlete's resistance to exercises. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2013; (3): 58–60. (in Russian)
35. McPhee J.S., Perez-Schindler J., Degenes H., Tomlinson D., Hennis P., Baar K., et al. *HIF1A* P582S gene association with endurance training responses in young women. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2011; 111(9): 2339–47. <https://doi.org/10.1007/s00421-011-1869-4>
36. Semenza G.L. Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1. *Biochem. Pharmacol.* 2002; 64(5–6): 993–8. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(02\)01168-1](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(02)01168-1)