

Генетические маркеры риска развития задержки роста плода у беременных с преэклампсией

М.Ю. Абрамова[✉], abramova_myu@bsu.edu.ru, И.В. Пономаренко, В.С. Орлова, И.В. Батлущая, О.А. Ефремова, И.Н. Сорокина, М.И. Чурносков

Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85

Резюме

Введение. Преэклампсия (ПЭ) и задержка роста плода (ЗРП), основным механизмом возникновения которых является патология плаценты, непосредственно влияют на структуру как материнской, так и перинатальной заболеваемости и смертности, что предопределяет медико-социальную значимость изучения ПЭ и ЗРП, особенно генетических предикторов развития данных осложнений гестации.

Цель. Изучить вовлеченность полиморфизма GWAS-значимых генов – кандидатов артериальной гипертензии в формировании ЗРП у беременных с ПЭ.

Материалы и методы. В выборки для исследования вошли 83 беременные с ПЭ в сочетании с ЗРП и 369 женщин с изолированной ПЭ, вошедшие в группу контроля. Всем женщинам проведено молекулярно-генетическое исследование четырех полиморфизмов: rs932764 *PLCE1*, rs167479 *RGL3*, rs633185 *ARHGAP42*, rs7302981 *CERS5*, изучена их связь с развитием ЗРП у беременных с ПЭ. Функциональные эффекты полиморфных маркеров, показавших значимые ассоциации с формированием ЗРП у беременных с ПЭ, рассмотрены с помощью международных биоинформатических проектов по функциональной геномике (HaploReg, GTExportal, PolyPhen-2).

Результаты и обсуждение. Генотип AA локуса rs9327643 гена *PLCE1* достоверно снижает риск формирования ЗРП у беременных с ПЭ согласно рецессивной модели (ОШ = 0,37; $p = 0,01$; $p_{perm} = 0,01$). Полиморфный вариант rs932764 гена *PLCE1* расположен в области регуляторных мотивов ДНК к двум факторам транскрипции Hdx и Zic, локализован в регионе гистонового белка, кодирующего энхансеры H3K4me1 в головном мозге и ассоциирован с экспрессией гена *HDAC1P1* в тканях мужских гонад.

Выводы. Полиморфный локус rs9327643 гена *PLCE1* ассоциирован с риском развития ЗРП у беременных с ПЭ.

Ключевые слова: преэклампсия, задержка роста плода, полиморфизм, *PLCE1*, факторы риска

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ «Изучение генетических факторов репродуктивного здоровья женщин» (МД3284.2022.1.4).

Для цитирования: Абрамова М.Ю., Пономаренко И.В., Орлова В.С., Батлущая И.В., Ефремова О.А., Сорокина И.Н., Чурносков М.И. Генетические маркеры риска развития задержки роста плода у беременных с преэклампсией. *Медицинский совет.* 2023;17(6):150–156. <https://doi.org/10.21518/ms2022-006>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Genetic markers of the risk of fetal growth retardation in pregnant women with preeclampsia

Maria Yu. Abramova[✉], abramova_myu@bsu.edu.ru, Irina V. Ponomarenko, Valentina S. Orlova, Irina V. Batlutskaya, Olga A. Efremova, Inna N. Sorokina, Mikhail I. Churnosov

Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Abstract

Introduction. Preeclampsia (PE) and fetal growth retardation (FGR), the main mechanism of which is the pathology of the placenta, directly affect the structure of both maternal and perinatal morbidity and mortality, which determines the medical and social significance of the study of PE and FGR, especially genetic predictors of the development of these complications of gestation.

Objective. To study the involvement of GWAS polymorphism of significant arterial hypertension candidate genes in the formation of FGR in pregnant women with PE.

Materials and methods. The samples for the study included 83 pregnant women with PE in combination with FGR and 369 women with isolated PE who were included in the control group. All women underwent a molecular genetic study of four polymorphisms: rs932764 *PLCE1*, rs167479 *RGL3*, rs633185 *ARHGAP42*, rs7302981 *CERS5*, and studied their relationship with the development of FGR in pregnant women with PE. The functional effects of polymorphic markers, which showed significant associations with the formation of FGR in pregnant women with PE, were examined using international bioinformatic projects on functional genomics (HaploReg, GTExportal, PolyPhen-2).

Results and discussion. The AA genotype of the rs9327643 locus of the *PLCE1* gene significantly reduces the risk of FGR formation in pregnant women with PE according to the recessive model (OR = 0.37; $p = 0.01$; $p_{perm} = 0.01$). The rs932764 polymorphic variant of the *PLCE1* gene is located in the region of regulatory DNA motifs for 2 Hdx and Zic transcription factors, localized in the

region of histone protein encoding H3K4me1 enhancers in the brain and associated with the expression of the *HDAC1P1* gene in male gonad tissues.

Conclusions. The polymorphic locus rs9327643 of the *PLCE1* gene is associated with the risk of developing FGR in pregnant women with PE.

Keywords: preeclampsia, fetal growth retardation, polymorphism, *PLCE1*, risk factors

Acknowledgments. The work was supported by the grant of the President of the Russian Federation “Study of the genetic factors of women’s reproductive health” (MD3284.2022.1.4).

For citation: Abramova M.Yu., Ponomarenko I.V., Orlova V.S., Batlutskaya I.V., Efremova O.A., Sorokina I.N., Churnosov M.I. Genetic markers of the risk of fetal growth retardation in pregnant women with preeclampsia. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):150–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-006>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) является одним из наиболее тяжелых осложнений беременности и регистрируется в 2–8% случаев. В настоящее время диагноз ПЭ устанавливается при наличии артериальной гипертензии (АГ) в сочетании с протеинурией, однако патоморфологические процессы, лежащие в основе данных клинических симптомов, обширны, затрагивают множество молекулярных механизмов и приводят к мультисистемной дисфункции [1]. Ежегодно ПЭ становится причиной 60 000 материнских смертей и более чем 500 000 случаев преждевременных родов во всем мире [2]. Нарушение плацентации на ранних сроках беременности, а также родоразрешение вне зависимости от срока гестации как единственный эффективный метод лечения ПЭ сопряжено с формированием задержки роста плода (ЗРП) и низкой массой плода при рождении [3]. ЗРП оказывает значительное влияние на структуру перинатальной заболеваемости и смертности, основными причинами которых является респираторный дистресс-синдром, бронхолегочная дисплазия, некротизирующий энтероколит, сепсис и др., а также повышает риск развития метаболического синдрома, сердечно-сосудистой патологии, нервно-психологических и эндокринных нарушений в отдаленном будущем у детей с ЗРП [2, 4, 5]. Данные факторы определяют медико-социальную значимость изучения ПЭ и ЗРП, а единство биологических процессов, лежащих в основе патогенеза этих осложнений гестации, обуславливает их совместное рассмотрение.

В последние десятилетия особое внимание уделяется изучению генетических детерминант как одному из основополагающих факторов риска развития репродуктивных нарушений [6], включая ПЭ и ЗРП [7–9]. В ходе многочисленных исследований установлено большое число отдельных полиморфных вариантов (SNP), вовлеченных в формирование ПЭ и ЗРП, однако полученные в данных работах материалы зачастую противоречивы и имеют низкую воспроизводимость в выборках, отличающихся по этнотерриториальным характеристикам, что обуславливает актуальность дальнейшего изучения молекулярно-генетической компоненты ПЭ и ЗРП.

Цель исследования – изучить вовлеченность полиморфизма GWAS-значимых генов – кандидатов АГ в формирование ЗРП у беременных с ПЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках настоящего исследования был проведен сравнительный генетический анализ 83 беременных с ПЭ в сочетании с ЗРП и 369 женщин с изолированной ПЭ, вошедших в группу контроля. Изучаемые выборки для настоящей работы формировались на базе профильных отделений перинатального центра ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа». Все женщины, вошедшие в выборки, родились и проживали на территории Центрально-Черноземного региона России, принадлежали к русскому этносу и не состояли в родственных связях. Критериями исключения послужили наличие многоплодной беременности, аномалий развития и патологии матки [10], экстрагенитальной соматической патологии в стадии декомпенсации, врожденных пороков развития плода, включая наследственную патологию, другой патологии беременности (резус-конфликт, аномалии расположения/прикрепления плаценты, мало- и многоводие).

Всем беременным было проведено клинико-анамнестическое и инструментально-лабораторное обследование на сроке родоразрешения под контролем этического комитета Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета при письменном информированном добровольном согласии всех обследуемых женщин. Измерение антропометрических характеристик плода осуществлялось на ультразвуковом аппарате экспертного класса Toshiba Xario SSA-660A (Toshiba, Япония). Основанием для верификации диагноза ЗРП являлось замедление прироста предполагаемой массы плода или окружности живота ниже 10-го перцентиля и установление патологического кровотока при ультразвуковой доплерографии или при значении предполагаемой массы плода или окружности живота менее 3-го перцентиля [11]. Диагноз ПЭ устанавливался врачами – акушерами-гинекологами при регистрации АГ при трехкратном измерении на обеих руках с интервалом не менее 15 мин (диастолическое артериальное давление (ДАД) \geq 90 мм рт. ст. или систолическое АД (САД) \geq 140 мм рт. ст.) и протеинурии (более 0,3 г/сутки) [12].

В рамках настоящей работы проведено генотипирование четырех однонуклеотидных полиморфных вариантов генов-кандидатов, показавших статистически значимые

ассоциации (уровень $p \leq 5 \times 10^{-8}$) с формированием АГ согласно материалам каталога полногеномных исследований (GWAS): rs932764 *PLCE1*, rs167479 *RGL3*, rs633185 *ARHGAP42*, rs7302981 *CERS5* [13–29], отбор которых проводился на основе их существенного регуляторного потенциала согласно данным проекта HaploReg v4.1 [30]. Объектом генетического исследования послужила геномная дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), полученная стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической венозной крови. Для генотипирования был использован амплификатор CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (BioRad, США) и наборы реактивов для проведения полимеразной цепной реакции в реальном времени, синтезированные для выявления определенных полиморфных вариантов производства ООО «ТестГен» (Ульяновск). Выполнен сравнительный анализ частот аллелей и генотипических классов полиморфизмов, рассматриваемых в настоящей работе, у беременных с ПЭ в сочетании с ЗРП и у женщин контрольной группы, а также проведено сопоставление наблюдаемого распределения генотипов с ожидаемым в рамках закономерности Харди – Вайнберга (статистически значимым принимался уровень $p_{\text{bonf}} \leq 0,0125$ (0,05/4) – применялась поправка Бонферрони на число анализируемых локусов). Выявление ассоциативных связей изучаемых полиморфных вариантов с развитием ЗРП у беременных с ПЭ осуществлялось с применением метода логистической регрессии с введением кофакторов (возраст женщин на момент наступления гестации, осложненной ПЭ и ЗРП, наследственная отягощенность по ПЭ, индекс массы тела до наступления беременности). С целью минимизировать ложноположительные результаты проводился адаптивный пермутационный тест, статистически значимым принимался уровень $p_{\text{perm}} < 0,05$. Оценка характера ассоциаций производилась на основе показателя отношения шансов (ОШ) и его 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) [31]. Все указанные выше вычисления были проведены в программной среде PLINK v.2.050¹.

Для полиморфизма GWAS-значимых генов – кандидатов АГ, показавших статистически значимые ассоциации с развитием ЗРП у беременных с ПЭ, был изучен регуляторный потенциал по материалам проекта HaploReg v4.1², проведена оценка взаимосвязи рассматриваемых локусов с экспрессионной и транскрипционной активностью генов с использованием международной базы данных GTExPortal³.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ соответствия выявленного распределения аллельных вариантов и генотипических классов полиморфных локусов rs932764 *PLCE1*, rs167479 *RGL3*, rs633185 *ARHGAP42*, rs7302981 *CERS5* показал их соответствие теоретически ожидаемому в рамках закона Харди – Вайнберга ($p_{\text{bonf}} \leq 0,0125$).

¹ plink... Whole genome association analysis toolset. Available at: <https://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>.

² HaploReg v4.1. Available at: <https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>.

³ GTExPortal. Available at: <https://www.gtexportal.org/home/>.

Установлено, что у беременных с ПЭ генотип AA полиморфного варианта rs9327643 гена *PLCE1* является протективным фактором (ОШ 0,48; 95% ДИ 0,23–0,98; $p = 0,04$) в отношении развития ЗРП и достоверно ассоциирован со снижением риска развития ЗРП у беременных с ПЭ согласно рецессивной генетической модели (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,18–0,79; $p = 0,01$; $p_{\text{perm}} = 0,01$) (таблица).

Полиморфный вариант rs932764 гена *PLCE1*, связанный со снижением риска развития ЗРП у беременных с ПЭ, расположен в области регуляторных мотивов ДНК к двум факторам транскрипции Hdx (ΔLOD scores аллельных вариантов A (ref) и G (alt) равно 0,4) и Zic (ΔLOD scores аллельных вариантов A и G равно 2,4), локализован в регионе гистонового белка, кодирующего энхансеры в модификации H3K4me1 в головном мозге и ассоциирован с экспрессионной активностью гена *HDAC1P1* в тканях мужских гонад ($p = 1,0 \times 10^{-8}$).

Рассматриваемый полиморфный локус сильно сцеплен ($r^2 \geq 0,8$) с 14 SNPs, которые также оказывают значимые эпигенетические эффекты:

- 1 SNP расположен в эволюционно консервативном регионе;
- 3 SNPs находятся в области гиперчувствительности к ДНКазе;
- все SNPs локализируются в регионе гистоновых меток, маркирующих энхансеры в культуре мезенхимальных клеток, головном мозге, яичниках, легких плода и промоторы в тканях молочной железы и сердце плода;
- 3 SNPs расположены в регионах ДНК, взаимодействующих с регуляторным белком MAFK;
- все полиморфизмы, находящиеся в неравновесии по сцеплению с локусом rs932764 гена *PLCE1*, расположены в регионе регуляторных мотивов ДНК к более чем 40 различным транскрипционным факторам.

Ген *PLCE1* кодирует фермент фосфолипазу С эпсилон-1 (PLC- ϵ 1), который гидролизует фосфатидилинозитол с образованием двух вторичных мессенджеров инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3) и диацилглицерина (DAG), которые повышают внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} и активируют протеинкиназу С, тем самым регулируя многочисленные физиологические процессы, влияющие на рост клеток, их дифференцировку и экспрессию различных генов [32]. Сверхэкспрессия *PLCE1* способствует увеличению продукции провоспалительных цитокинов интерлейкина (IL) 6, фактора некроза опухоли α и IL-1 α и снижению концентрации IL-10, а также потенцирует усиление воспалительного ответа путем активации сигнального пути ядерного фактора NF- κ B [33]. Данные молекулярные механизмы также могут лежать в основе этиопатогенеза ПЭ и ЗРП.

Полиморфизм rs932764 гена *PLCE1* согласно каталогу полногеномных исследований ассоциирован с уровнем артериального давления по материалам четырех GWAS-исследований (на момент обращения к GWAS-каталогу в июле 2022 г.). Аллельный вариант А достоверно связан ($p \leq 5 \times 10^{-8}$) с уменьшением числового индекса САД, ДАД и пульсового АД, а аллель G повышает уровень САД, пульсового АД и риск развития

● **Таблица.** Характеристика ассоциативной связи GWAS-значимых полиморфных вариантов генов – кандидатов артериальной гипертензии с формированием задержки роста плода у беременных с преэклампсией

● **Table.** Characteristics of the association between GWAS-significant polymorphic variants of genes-candidates for arterial hypertension and fetal growth restriction in pregnant women with preeclampsia

Локус (ген)	Аллели, генотипические классы	Женщины с ПЭ и ЗРП (n = 83), % (n)	Женщины с ПЭ (n = 369), % (n)	ОШ (95% ДИ)	p
rs932764 (PLCE1)	A	43,98 (73)	47,95 (351)	0,85 (0,59–1,21)	0,40
	G	56,02 (93)	52,05 (381)	1,17 (0,82–1,67)	
	AA	13,25 (11)	24,04 (88)	0,48 (0,23–0,98)	0,04
	AG	61,45 (51)	47,81 (175)	1,68 (1,01–2,81)	0,06
	GG	25,30 (21)	28,14 (103)	0,86 (0,48–1,53)	0,69
	Ho/He (P _{HWE})	0,62/0,53 (0,024)	0,478/0,499 (0,463)	–	–
	Минорный аллель A (аллельная модель)	–	–	0,83 (0,59–1,16)	0,28
	AA vs AG vs GG (аддитивная модель)	–	–	0,82 (0,58–1,16)	0,28
	AA + A/G vs GG (доминантная модель)	–	–	1,2 (0,71–2,14)	0,13
	AA vs AG + GG (рецессивная модель)	–	–	0,37 (0,18–0,79)	0,01
rs167479 (RGL3)	G	49,40 (82)	47,93 (347)	1,06 (0,74–1,50)	0,79
	T	50,60 (84)	52,07 (377)	0,94 (0,66–1,34)	
	GG	26,51 (22)	21,55 (78)	1,31 (0,73–2,34)	0,40
	GT	45,78 (38)	52,76 (191)	0,75 (0,45–1,25)	0,30
	TT	27,71 (23)	25,69 (93)	1,10 (0,62–1,95)	0,81
	Ho/He (P _{HWE})	0,45/0,49 (0,509)	0,52/0,49 (0,294)	–	–
	Минорный аллель G (аллельная модель)	–	–	1,06 (0,75–1,48)	0,73
	GG vs GT vs TT (аддитивная модель)	–	–	1,06 (0,75–1,49)	0,72
	GG + GT vs TT (доминантная модель)	–	–	0,90 (0,52–1,54)	0,70
	GG vs GT + TT (рецессивная модель)	–	–	1,31 (0,75–2,27)	0,32
rs633185 (ARHGAP42)	G	31,65 (50)	27,13 (197)	1,24 (0,84–1,83)	0,29
	C	68,35 (108)	72,87 (529)	0,80 (0,54–1,18)	
	GG	6,33 (5)	6,06 (22)	1,05 (0,33–3,05)	1,00
	GC	50,63 (40)	42,15 (153)	1,40 (0,84–2,35)	0,21
	CC	43,04 (34)	51,79 (188)	0,70 (0,41–1,18)	0,19
	Ho/He (P _{HWE})	0,50/0,43 (0,193)	0,42/0,39 (0,234)	–	–
	Минорный аллель G (аллельная модель)	–	–	1,24 (0,85–1,50)	0,25
	GG vs GC vs CC (аддитивная модель)	–	–	1,27 (0,85–1,88)	0,23
	GG + GC vs CC (доминантная модель)	–	–	1,42 (0,87–2,32)	0,16
	GG vs GC + CC (рецессивная модель)	–	–	1,04 (0,38–2,85)	0,92
rs7302981 (CERS5)	A	38,55 (64)	36,54 (266)	1,09 (0,75–1,56)	0,69
	G	61,45 (102)	63,46 (462)	0,91 (0,63–1,31)	
	AA	14,46 (12)	12,36 (45)	1,19 (0,56–2,48)	0,73
	AG	48,19 (40)	48,35 (176)	0,99 (0,60–1,64)	1,00
	GG	37,35 (31)	39,29 (143)	0,92 (0,54–1,55)	0,85
	Ho/He (P _{HWE})	0,48/0,47 (1,00)	0,48/0,46 (0,497)	–	–
rs7302981 (CERS5)	Минорный аллель A (аллельная модель)	–	–	1,09 (0,77–1,54)	0,62
	AA vs AG vs GG (аддитивная модель)	–	–	1,09 (0,76–1,55)	0,62
	AA + AG vs GG (доминантная модель)	–	–	1,08 (0,66–1,77)	0,74
	AA vs AG + GG (рецессивная модель)	–	–	1,19 (0,60–2,38)	0,60

Примечание. ОШ – показатель отношения шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; p – уровень значимости; Ho – гетерозиготность наблюдаемая; He – гетерозиготность ожидаемая; P_{HWE} – уровень значимости отклонения от закономерности Харди – Вайнберга.

гипертонии [13–15, 18]. Результаты данных полногеномных проектов подтверждены в ходе репликативного исследования, проведенного на выборке, включающей 514 индивидуумов российской популяционной когорты (Новосибирск). Установлено, что генотип AG имеет протективный характер в отношении риска развития АГ у мужчин вне зависимости от их возраста и индекса массы тела ($p = 0,017$) [34]. Одним из потенциальных механизмов, посредством которого локус rs932764 гена *PLCE1* может модулировать уровень АД, является его вовлеченность в регуляцию почечных функций. Ген *PLCE1* регулирует миграцию, пролиферацию и дифференцировку подоцитов (гломерулярные эпителиальные клетки) [35], а также ассоциирован с развитием гломерулосклероза, опосредованного высоким АД, и врожденного нефротического синдрома, характеризующегося массивной протеинурией, гипоальбуминемией и отеками [36, 37]. Патология почек относится к факторам риска развития ПЭ и обуславливает снижение маточно-плацентарной перфузии и, соответственно, обеспечивает неадекватное питание плода, лежащее в основе ЗРП [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полиморфный маркер rs9327643 гена *PLCE1* ассоциирован с риском развития ЗРП у беременных с ПЭ (ОШ 0,48; $p = 0,04$). Генотип AA локуса rs9327643 гена *PLCE1* достоверно снижает риск формирования ЗРП у беременных с ПЭ согласно рецессивной модели (ОШ 0,37; $p = 0,01$; $p_{\text{perm}} = 0,01$). Полиморфный вариант rs932764 гена *PLCE1* оказывает существенные функциональные эффекты: расположен в области регуляторных мотивов ДНК к двум факторам транскрипции Hdx ($\Delta\text{LOD scores A и G равно } 0,4$) и Zic ($\Delta\text{LOD scores A и G равно } 2,4$), локализован в регионе гистонового белка, кодирующего энхансеры H3K4me1 в головном мозге и ассоциирован с экспрессией гена *HDAC1P1* в тканях мужских гонад ($p = 1,0 \times 10^{-8}$). Полиморфный вариант rs932764 гена *PLCE1* находится в неравновесии по сцеплению ($r^2 \geq 0,8$) с 14 SNPs, которые также обладают значимым регуляторным потенциалом.



Поступила / Received 31.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 10.11.2022

Принята в печать / Accepted 10.11.2022

Список литературы / References

1. Paauw N.D., Lely A.T. Cardiovascular Sequels During and After Preeclampsia. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:455–470. https://doi.org/10.1007/978-3-319-77932-4_28.
2. Ma'ayeh M., Costantine M.M. Prevention of preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(5):101123. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101123>.
3. Ashraf U.M., Hall D.L., Rawls A.Z., Alexander B.T. Epigenetic processes during preeclampsia and effects on fetal development and chronic health. *Clin Sci (Lond).* 2021;135(19):2307–2327. <https://doi.org/10.1042/CS20190070>.
4. Kesavan K., Devaskar S.U. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(2):403–423. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.12.009>.
5. Pels A., Beune I.M., van Wassenaer-Leemhuis A.G., Limpens J., Ganzevoort W. Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(2):153–166. <https://doi.org/10.1111/aogs.13702>.
6. Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Полиморфный локус rs514276 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>.
Ponomarenko I.V., Reshetnikov E.A., Polonikov A.V., Churnosov M.I. The polymorphic locus rs514276 of the *LIN28B* gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2019;(2):98–104. (In Russ.) <http://doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>.
7. Reshetnikov E., Zaruskaya O., Polonikov A., Bushueva O., Orlova V., Krikun E. et al. Genetic markers for inherited thrombophilia are associated with fetal growth retardation in the population of Central Russia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(7):1139–1144. <http://doi.org/10.1111/jog.13329>.
8. Golovchenko O., Abramova M., Ponomarenko I., Reshetnikov E., Aristova I., Polonikov A. et al. Functionally significant polymorphisms of ESR1 and PGR and risk of intrauterine growth restriction in population of Central Russia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;253:52–57. <http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.045>.
9. Серебров В.Н., Трифонова Е.А., Степанов В.А. Эволюционно-генетический анализ роли регуляторных участков гена *CORO2A* в формировании наследственной предрасположенности к преэклампсии у русских и якутов. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2018;4(3):38–48. <http://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-4>.
Serebrova V.N., Trifonova E.A., Stepanov V.A. Evolutionary-genetic analysis of the role of regulatory regions in *CORO2A* gene in the development of hereditary predisposition to preeclampsia in Russian and Yakut ethnic groups. *Research Results in Biomedicine.* 2018;4(3):38–48. (In Russ.) <http://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-4>.
10. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Полиморфные локусы гена *LHCGR* ассоциированы с развитием лейомиомы матки. *Акушерство и гинекология.* 2018;(10):86–91. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>.
Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. The polymorphic loci of the *LHCGR* gene are associated with the development of uterine leiomyoma. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2018;(10):86–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>.
11. Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Ярыгина Т.А., Холин А.М., Долгушина Н.В., Кан Н.Е. и др. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода): клинические рекомендации. М.; 2022. 73 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/722_1.
Khodzhaeva Z.S., Shmakov R.G., Yarygina T.A., Kholin A.M., Dolgushina N.V., Kan N.E. et al. *Insufficient fetal growth requiring medical care for the mother (fetal growth retardation): clinical guidelines.* Moscow; 2022. 73 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/722_1.
12. Адамьян Л.В., Артымук Н.В., Белокрыничкая Т.Е., Беломестнов С.Р., Братищев И.В., Вученович Ю.Д. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия: клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2016. 73 с. Режим доступа: http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/гипертензивные_расстройства_во_время_беременности.pdf.
Adamyan L.V., Artyumuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Belomestnov S.R., Bratishchev I.V., Vuchonovich Yu.D. et al. *Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia: clinical guidelines (treatment protocol).* Moscow; 2016. 73 p. (In Russ.) Available at: http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/гипертензивные_расстройства_во_время_беременности.pdf.
13. Ehret G.B., Munroe P.B., Rice K.M., Bochud M., Johnson A.D., Chasman D.I. et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature.* 2011;478(7367):103–109. <https://doi.org/10.1038/nature10405>.
14. Ehret G.B., Ferreira T., Chasman D.I., Jackson A.U., Schmidt E.M., Johnson T. et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. *Nat Genet.* 2016;48(10):1171–1184. <https://doi.org/10.1038/ng.3667>.
15. Hoffmann T.J., Ehret G.B., Nandakumar P., Ranatunga D., Schaefer C., Kwok P.Y. et al. Genome-wide association analyses using electronic health records identify new loci influencing blood pressure variation. *Nat Genet.* 2017;49(1):54–64. <https://doi.org/10.1038/ng.3715>.
16. Liu C., Kraja A.T., Smith J.A., Brody J.A., Franceschini N., Bis J.C. et al. Meta-analysis identifies common and rare variants influencing blood pressure and overlapping with metabolic trait loci. *Nat Genet.* 2016;48(10):1162–1170. <https://doi.org/10.1038/ng.3660>.
17. Surendran P., Drenos F., Young R., Warren H., Cook J.P., Manning A.K. et al. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. *Nat Genet.* 2016;48(10):1151–1161. <https://doi.org/10.1038/ng.3654>.
18. Wain L.V., Vaez A., Jansen R., Joehanes R., van der Most P.J., Erzurumluoglu A.M. et al. Novel Blood Pressure Locus and Gene Discovery Using Genome-Wide Association Study and Expression Data Sets From Blood and

- the Kidney. *Hypertension*. 2017;70(3):e4–e19. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09438>.
19. Feitosa M.F., Kraja A.T., Chasman D.I., Sung Y.J., Winkler T.W., Ntalla I. et al. Novel genetic associations for blood pressure identified via gene-alcohol interaction in up to 570K individuals across multiple ancestries. *PLoS ONE*. 2018;13(6):e0198166. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198166>.
 20. Giri A., Hellwege J.N., Keaton J.M., Park J., Qiu C., Warren H.R. et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals. *Nat Genet*. 2019;51(1):51–62. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0303-9>.
 21. Sung Y.J., Winkler T.W., de Las Fuentes L., Bentley A.R., Brown M.R., Kraja A.T. et al. A Large-Scale Multi-ancestry Genome-wide Study Accounting for Smoking Behavior Identifies Multiple Significant Loci for Blood Pressure. *Am J Hum Genet*. 2018;102(3):375–400. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.01.015>.
 22. Takeuchi F., Akiyama M., Matoba N., Katsuya T., Nakatochi M., Tabara Y. et al. Interethnic analyses of blood pressure loci in populations of East Asian and European descent. *Nat Commun*. 2018;9(1):5052. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07345-0>.
 23. Zhou W., Nielsen J.B., Fritsche L.G., Dey R., Gabrielsen M.E., Wolford B.N. et al. Efficiently controlling for case-control imbalance and sample relatedness in large-scale genetic association studies. *Nat Genet*. 2018;50(9):1335–1341. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0184-y>.
 24. German C.A., Sinsheimer J.S., Klimentidis Y.C., Zhou H., Zhou J.J. Ordered multinomial regression for genetic association analysis of ordinal phenotypes at Biobank scale. *Genet Epidemiol*. 2020;44(3):248–260. <https://doi.org/10.1002/gepi.22276>.
 25. Wu Y., Byrne E.M., Zheng Z., Kemper K.E., Yengo L., Mallett A.J. et al. Genome-wide association study of medication-use and associated disease in the UK Biobank. *Nat Commun*. 2019;10(1):1891. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09572-5>.
 26. Zhu Z., Wang X., Li X., Lin Y., Shen S., Liu C.L. et al. Genetic overlap of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease-related traits: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. *Respir Res*. 2019;20(1):64. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1036-8>.
 27. Vuckovic D., Bao E.L., Akbari P., Lareau C.A., Mousas A., Jiang T. et al. The Polygenic and Monogenic Basis of Blood Traits and Diseases. *Cell*. 2020;182(5):1214–1231.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.008>.
 28. Sakae S., Kanai M., Tanigawa Y., Karjalainen J., Kurki M., Koshihara S. et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nat Genet*. 2021;53(10):1415–1424. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x>.
 29. Jeong H., Jin H.S., Kim S.S., Shin D. Identifying Interactions between Dietary Sodium, Potassium, Sodium-Potassium Ratios, and FGF5 rs16998073 Variants and Their Associated Risk for Hypertension in Korean Adults. *Nutrients*. 2020;12(7):2121. <https://doi.org/10.3390/nu12072121>.
 30. Абрамова М.Ю. Генетические маркеры тяжелого течения преэклампсии. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2022;8(3):305–316. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-3-0-4>.
 - Abramova M.Yu. Genetic markers of severe preeclampsia. *Research Results in Biomedicine*. 2022;8(3):305–316. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-3-0-4>.
 31. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Ассоциация полиморфизма *ESR2* rs4986938 с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2019;(4):66–72. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>.
 - Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Association of *ESR2* rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;(4):66–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>.
 32. Muralidharan K., Van Camp M.M., Lyon A.M. Structure and regulation of phospholipase C β and ϵ at the membrane. *Chem Phys Lipids*. 2021;235:105050. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2021.105050>.
 33. Li W., Li Y., Chu Y., Wu W., Yu Q., Zhu X., Wang Q. PLCE1 promotes myocardial ischemia-reperfusion injury in H/R H9c2 cells and I/R rats by promoting inflammation. *Biosci Rep*. 2019;39(7):BSR20181613. <https://doi.org/10.1042/BSR20181613>.
 34. Маздорова Е.В., Максимов В.Н., Орлов П.С., Шахматов С.Г., Рябиков А.Н., Воевода М.И., Малютин С.К. Анализ ассоциаций артериальной гипертензии с 16 генетическими маркерами, отобранными по данным полногеномных исследований. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(1):46–57. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-1-46-57>.
 - Mazdorova E.V., Maksimov V.N., Orlov P.S., Shakhmatov S.G., Ryabikov A.N., Voevoda M.I., Malyutina S.K. Analysis of associations of hypertension with 16 genetic markers selected according to genome-wide studies. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2022;28(1):46–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-1-46-57>.
 35. Yu S., Choi W.I., Choi Y.J., Kim H.Y., Hildebrandt F., Gee H.Y. PLCE1 regulates the migration, proliferation, and differentiation of podocytes. *Exp Mol Med*. 2020;52(4):594–603. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0410-4>.
 36. AbuMaziad A.S., Abusaleh R., Bhati S. Congenital nephrotic syndrome. *J Perinatal*. 2021;41(12):2704–2712. <https://doi.org/10.1038/s41372-021-01279-0>.
 37. Atchison D.K., O'Connor C.L., Menon R., Otto E.A., Ganesh S.K., Wiggins R.C. et al. Hypertension induces glomerulosclerosis in phospholipase C- ϵ 1 deficiency. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020;318(5):F1177–F1187. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00541.2019>.
 38. Головченко О.В., Абрамова М.Ю., Пономаренко И.В., Чурносов М.И. Лocus rs833061 гена *VEGF* у беременных с преэклампсией ассоциирован с весом новорожденного. *Генетика*. 2021;57(9):1082–1088. <https://doi.org/10.31857/S0016675821090034>.
 - Golovchenko O.V., Abramova M.Y., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Locus rs833061 of the *VEGF* Gene in Pregnant Women with Preeclampsia Is Associated with Newborn Weight. *Russ J Genet*. 2021;57(9):1100–1105. <https://doi.org/10.1134/S1022795421090039>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Чурносов М.И.

Написание текста – Абрамова М.Ю., Орлова В.С., Сорокина И.Н., Батлущая И.В., Ефремова О.А., Пономаренко И.В.

Обзор литературы – Абрамова М.Ю., Орлова В.С., Сорокина И.Н., Батлущая И.В., Ефремова О.А., Пономаренко И.В.

Перевод на английский язык – Сорокина И.Н., Пономаренко И.В.

Анализ материала – Абрамова М.Ю., Ефремова О.А.,

Редактирование – Чурносов М.И., Батлущая И.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Mikhail I. Churnosov

Text development – Maria Yu. Abramova, Valentina S. Orlova, Inna N. Sorokina, Irina V. Batlutskaya, Olga A. Efremova, Irina V. Ponomarenko

Literature review – Maria Yu. Abramova, Valentina S. Orlova, Inna N. Sorokina, Irina V. Batlutskaya, Olga A. Efremova, Irina V. Ponomarenko

English translation – Inna N. Sorokina, Irina V. Ponomarenko

Material analysis – Irina V. Batlutskaya, Olga A. Efremova, Irina V. Ponomarenko

Editing – Mikhail I. Churnosov, Irina V. Batlutskaya

Информация об авторах:

Абрамова Мария Юрьевна, аспирант кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; <https://orcid.org/0000-0002-1406-2515>; abramova_myu@bsu.edu.ru

Пономаренко Ирина Васильевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>; ponomarenko_i@bsu.edu.ru

Орлова Валентина Семеновна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; <https://orcid.org/0000-0003-3882-9191>; orlova@bsu.edu.ru

Батлуцкая Ирина Витальевна, д.б.н., доцент, заведующая кафедрой биотехнологии и микробиологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; <https://orcid.org/0000-0003-0068-6586>; bat@bsu.edu.ru

Ефремова Ольга Алексеевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; <https://orcid.org/0000-0003-4967-2556>; efremova@bsu.edu.ru

Сорокина Инна Николаевна, д.б.н., профессор кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; <https://orcid.org/0000-0001-9438-4858>; sorokina@bsu.edu.ru

Чурносов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>; churnosov@bsu.edu.ru

Information about the authors:

Maria Yu. Abramova, Postgraduate Student, Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1406-2515>; abramova_myu@bsu.edu.ru

Irina V. Ponomarenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>; ponomarenko_i@bsu.edu.ru

Valentina S. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3882-9191>; orlova@bsu.edu.ru

Irina V. Batlutskaya, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Biotechnology and Microbiology, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0068-6586>; bat@bsu.edu.ru

Olga A. Efremova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Therapy of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4967-2556>; efremova@bsu.edu.ru

Inna N. Sorokina, Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9438-4858>; sorokina@bsu.edu.ru

Mikhail I. Churnosov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>; churnosov@bsu.edu.ru