

Полиморфизм генов сосудистого гомеостаза как рисковый фактор формирования преэклампсии

А.В. Елыкова[✉], elykova_a@bsu.edu.ru, В.С. Орлова, И.В. Батлущая, И.Н. Сорокина, О.А. Ефремова, Н.А. Рудых, М.И. Чурносков
Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85

Резюме

Введение. Преэклампсия (ПЭ) – серьезное осложнение беременности, которое встречается у 3–8% беременных и является ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Цель. Оценить роль полиморфизма генов сосудистого гомеостаза в формировании преэклампсии.

Материалы и методы. Выборка для настоящего исследования включала 250 женщин с преэклампсией и 209 женщин с нормальным течением гестации (группа контроля). Для анализа были выбраны 5 полиморфных локусов генов сосудистого гомеостаза: α -аддуцина (G460W *ADD1*), β 2-адренорецептора (+46G/A *ADRB2*), эндотелина-1 (Lys198Asn *EDN1*), кодирующего субъединицу β 3 G-белка (G/A *GNB3*), цитохрома 3A5 (+6986G/A *CYP3A5*). Молекулярно-генетическое исследование всех SNPs проводилось методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Установлены генетические варианты, определяющие риск развития преэклампсии. Аллельный вариант 198Lys *EDN1* (84,80%) встречается у женщин с клиническим диагнозом ПЭ достоверно чаще по сравнению с женщинами группы контроля (79,67%) ($p = 0,05$; ОШ = 1,43; 95%ДИ 1,01–2,03). Наряду с этим, среди беременных без ПЭ комбинации 198Asn *EDN1* х +46A *ADRB2* (23,65%) и 198Asn *EDN1* х 460G *ADD1* х +46A *ADRB2* (23,65%) регистрируются в 1,6–1,7 раза чаще, чем среди женщин с ПЭ (14,46 и 13,65% соответственно, $p_{\text{perm}} = 0,032$).

Заключение. Рисковым фактором формирования преэклампсии является аллель 198Lys *EDN1* (ОШ = 1,43), а протективное значение имеют комбинации генетических вариантов 198Asn *EDN1* х +46A *ADRB2* (ОШ = 0,55) и 198Asn *EDN1* х +46A *ADRB2* х 460G *ADD1* (ОШ = 0,51).

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, *EDN1*, *ADRB2*, *ADD1*, ассоциации

Для цитирования: Елыкова А.В., Орлова В.С., Батлущая И.В., Сорокина И.Н., Ефремова О.А., Рудых Н.А., Чурносков М.И. Полиморфизм генов сосудистого гомеостаза как рисковый фактор формирования преэклампсии. *Медицинский совет.* 2023;17(5):98–105. <https://doi.org/10.21518/ms2023-100>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Polymorphism of vascular homeostasis genes as a risk factor for the formation of preeclampsia

Anna V. Elykova[✉], elykova_a@bsu.edu.ru, Valentina S. Orlova, Irina V. Batlutskaya, Inna N. Sorokina, Olga A. Efremova, Natalya A. Rudyh, Mikhail I. Churnosov

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

Abstract

Introduction. Preeclampsia (PE) is a serious complication of pregnancy that occurs in 3–8% of pregnant women and is the leading cause of maternal and perinatal morbidity and mortality.

Aim. To evaluate the role of vascular homeostasis gene polymorphism in the formation of preeclampsia.

Materials and methods. The sample for this study included 250 women with preeclampsia and 209 women with normal gestation (control group). Five polymorphic loci of vascular homeostasis genes were selected for analysis: α -adducin (G460W *ADD1*), β 2-adrenoceptor (+46G/A *ADRB2*), endothelin-1 (Lys198Asn *EDN1*) encoding the β 3 G protein subunit (G/A *GNB3*), cytochrome 3A5 (+6986G/A *CYP3A5*). The molecular genetic study of all SNPs was carried out by polymerase chain reaction.

Results. It was found that genetic variants determine the risk of developing preeclampsia. The allelic variant 198Lys *EDN1* (84.80%) occurs in women with a clinical diagnosis of PE significantly more often than in women of the control group (79.67%) ($p = 0.05$; OR = 1.43; 95%CI 1.01–2.03). At the same time, among pregnant women without PE, combinations of 198Asn *EDN1* х +46 A *ADRB2* (23.65%) and 198Asn *EDN1* х 460 *ADD1* х +46 A *ADRB2* (23.65%) are registered 1.6–1.7 times more often than among women with PE (14.46 and 13.65%, respectively, $p_{\text{perm}} = 0.032$).

Conclusion. The risk factor for the formation of preeclampsia is the 198Lys *EDN1* allele (OR = 1.43), and combinations of genetic variants 198Asn *EDN1* х +46 A *ADRB2* (OR = 0.55) and 198Asn *EDN1* х +46 A *ADRB2* х 460G *ADD1* (OR = 0.51) have a protective value.

Keywords: endothelial dysfunction, *EDN1*, *ADRB2*, *ADD1*, associations

For citation: Elykova A.V., Orlova V.S., Batlutskaya I.V., Sorokina I.N., Efremova O.A., Rudyh N.A., Churnosov M.I. Polymorphism of vascular homeostasis genes as a risk factor for the formation of preeclampsia. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(5):98–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-100>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) – серьезное осложнение беременности, которое встречается у 3–8% всех беременных и является ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1–5]. ПЭ может вызывать задержку внутриутробного роста плода, отслойку плаценты, преждевременные роды и связанные с ними осложнения, включая респираторный дистресс-синдром новорожденных, церебральный паралич, некротический энтероколит, ретинопатию недоношенных и даже перинатальную смерть [6–8]. Ежегодно в мире от этого осложнения беременности умирают 76 000 женщин и 500 000 младенцев. Ранняя неонатальная смертность при ПЭ составляет в среднем от 10,0 до 30,0% [9].

Излечить ПЭ пока невозможно, поэтому основная цель – прогнозировать ее развитие как можно раньше, предотвратить раннюю манифестацию осложнения и уменьшить выраженность клинических симптомов. Следовательно, актуален поиск предикторов для ранней диагностики ПЭ и методик, которые дадут возможность прогнозировать развитие ПЭ, чтобы своевременно провести прегравидарную подготовку и комплекс профилактических мероприятий.

Исследования, опубликованные за последнее десятилетие, свидетельствуют о вовлеченности в патогенез ПЭ иммунного ответа, эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса, системной воспалительной реакции, генетических факторов [10–16].

Успехи молекулярной генетики, достигнутые в течение последних лет, позволили по-новому оценить многие факты, связанные с патологией системы сосудистого гомеостаза. Значительная часть протестированных генов сосудистого гомеостаза и их полиморфизмов напрямую вовлечена в патофизиологию как сердечно-сосудистых заболеваний, так и ПЭ [17–20].

Однако следует отметить, что полученные результаты по этому вопросу в различных популяциях нередко неоднозначны и противоречивы, что диктует необходимость продолжения исследований в данной области [21, 22].

Цель исследования – оценить роль полиморфизма генов сосудистого гомеостаза в формировании преэклампсии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании в период с 2013 г. по 2017 г. была сформирована выборка. Критериям включения соответствовали 459 женщин, из них 250 с клиническим диагнозом ПЭ и 209 – контрольной группы. В исследованные выборки вошли женщины русского происхождения, не имевшие родственных связей, родившиеся и проживающие в Центрально-Черноземном регионе России. Срок беременности женщин составил 37–40 недель. Средний возраст женщин контрольной группы равен $27,11 \pm 6,42$ года, среди беременных с ПЭ – $26,5 \pm 6,36$ года ($p > 0,05$). Следует отметить, что сформированные нами группы пациенток с ПЭ и контроля были

сопоставимы по возрасту, национальности, месту рождения. Однако женщины с ПЭ отличались от женщин контрольной группы более высоким ИМТ, отягощенным семейным анамнезом, табакокурением, частотой ожирения и вегетососудистой дистонии по гипертензивному типу. Детальные данные по медико-биологическим, клиническим и клинко-анамнестическим характеристикам обследованных женщин представлены в *табл. 1*.

Все исследования (клинические и лабораторные) проводились под контролем этического ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» (протокол №7 от 18 апреля 2013 г.) с информированного согласия пациенток на использование материалов лечебно-диагностических мероприятий, связанных с данной патологией, для научно-исследовательских целей и протоколировались по стандартам этического комитета Российской Федерации.

ДНК выделялась методом фенол-хлороформной экстракции [23, 24] из венозной крови, полученной от всех исследуемых женщин (проводился забор 4–5 мл крови из кубитальной вены в пробирки типа Vacutainer®, содержащие ЭДТА-консервант). Для анализа были выбраны следующие полиморфные локусы сосудистого гомеостаза: α -аддуцина (G460W *ADD1*), β 2-адренорецептора (+46G/A *ADRB2*), эндотелина-1 (Lys198Asn *EDN1*), β 3-субъединицы гуанин-связывающего белка (G/A *GNB3*), цитохрома 3A5 (+6986G/A *CYP3A5*). При отборе полиморфных локусов для исследования были использованы следующие критерии [25, 26]:

- наличие значимого регуляторного потенциала и влияние на экспрессию генов (согласно базе данных HaploReg (v.4.1).)¹ (*табл. 2*);
- связь с осложнениями беременности в ранее проведенных генетико-эпидемиологических исследованиях [27–36];
- частота минорного аллеля $\geq 5\%$.

Проведен молекулярно-генетический анализ генов сосудистого гомеостаза методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением термоциклера CFX-96 (Real-Time System) (фирма-производитель прибора – Bio-Rad) с использованием олигонуклеотидных зондов и праймеров, разработанные фирмой «Synthol» (Россия).

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Среди женщин с ПЭ и женщин с нормальным течением гестации проведена оценка распределения аллелей и генотипов рассматриваемых SNPs, включенных в исследование. Сравнительный статистический анализ полученных медико-биологических, клинических, клинко-анамнестических, генетических показателей между беременными с ПЭ и беременными с нормальным течением гестации был проведен путем расчета критерия хи-квадрат (χ^2), отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95% доверительного интервала (95% ДИ), с использованием таблицы сопряженности 2×2 (для качественных признаков) и критерия Манна – Уитни (для количественных показателей) [37, 38]. Статистический анализ

¹ <https://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>.

● **Таблица 1.** Медико-биологические, клинические и клинко-анамнестические характеристики обследованных женщин
● **Table 1.** Biomedical, clinical and clinical-anamnestic characteristics of the examined

Параметры	Женщины с ПЭ, $\bar{X} \pm SD/\%(n)$	Контрольная группа, $\bar{X} \pm SD/\%(n)$	p
Медико-биологические характеристики			
Возраст, лет (min–max)	27,10 $\pm$ 5,47 (18–44)	26,57 $\pm$ 5,41 (18–42)	0,30
ИМТ до беременности, кг/м ²	24,69 $\pm$ 4,99	22,39 $\pm$ 2,72	0,0002
Семейный анамнез по ПЭ	44,80 (112)	11,48 (24)	0,0005
Курение	45,60 (114)	62,20 (130)	0,001
Алкоголь	81,60 (204)	78,94 (165)	0,55
Параметры АД до беременности			
САД, мм рт. ст.	112,75 $\pm$ 10,18	104,04 $\pm$ 9,47	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	71,77 $\pm$ 7,40	67,67 $\pm$ 6,32	<0,001
СрАД, мм рт. ст.	85,43 $\pm$ 7,99	79,79 $\pm$ 6,83	<0,001
Пульсовое АД, мм рт. ст.	40,98 $\pm$ 5,70	36,36 $\pm$ 6,66	<0,001
Параметры АД в конце беременности			
САД, мм рт. ст.	141,39 $\pm$ 12,01	111,26 $\pm$ 6,36	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	90,10 $\pm$ 8,79	72,58 $\pm$ 5,31	<0,001
СрАД, мм рт. ст.	107,20 $\pm$ 9,17	85,47 $\pm$ 5,17	<0,001
Пульсовое АД, мм рт. ст.	51,29 $\pm$ 8,36	38,69 $\pm$ 5,03	<0,001
Соматическая патология			
Гипертоническая болезнь I ст.	0,40 (1)	–	1,00
II ст.	0,80 (2)	–	0,91
III ст.	–	–	1,00
Вегетососудистая дистония по гипертоническому типу	6,00 (15)	–	0,002
Хронический гломерулонефрит	0,80 (2)	–	0,91
Хронический пиелонефрит	10,40 (26)	5,26 (11)	0,07
Хронический цистит	3,20 (8)	2,87 (6)	1,00
Гидронефроз почки	0,40 (1)	–	1,00
Пиелоктазия почки	1,20 (3)	1,00 (1)	1,00
Ожирение	15,26 (38)	2,87 (6)	0,0005

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, СрАД – среднее АД. Медико-биологические характеристики приведены в виде средних арифметических величин и их среднеквадратических отклонений. Для оценки достоверности различий для количественных параметров применялся критерий Манна – Уитни и для качественных параметров – таблицы сопряженности 2 $\times$ 2.

осуществлялся с применением программного средства «STATISTICA for Windows 10.0». С использованием программы APSampler², проведен анализ ассоциаций комбинаций генотипов / аллелей с ПЭ [39, 40]. С целью коррекции на множественные сравнения использовался пермутационный тест (p_{perm}), позволяющий минимизировать ошибки 1-го рода (ложноположительные результаты) даже при полногеномных исследованиях [41]. Статистически значимым считали уровень $p_{perm} < 0,05$.

Детальный анализ эпигенетических эффектов и влияние на экспрессию и сплайсинг генов полиморфных локусов, показавших значимые ассоциации с ПЭ, был проведен *in silico* с использованием общедоступных баз данных HaploReg (v.4.1.) GTExportal³.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о распределении частот исследованных SNPs у беременных с ПЭ и беременных с нормальным течением гестации приведены в *табл. 3*. Установлено, что наблюдаемое распределение генотипических классов находилось в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга (HWE) ($p > 0,05$).

При сравнении распределения частот аллелей и генотипов ДНК-маркеров генов сосудистого гомеостаза в группах беременных с клиническим проявлением ПЭ и пациенток контрольной группы была выявлена более высокая частота полиморфного варианта 198Lys гена *EDN1* (84,80%) у женщин с ПЭ по сравнению с беременными контрольной группы (79,67% $\chi^2 = 3,80$, $p = 0,05$, ОШ = 1,43, 95%ДИ 1,01–2,03).

По другим исследуемым генетическим полиморфизмам достоверных различий в концентрациях генотипов и аллелей не обнаружено ($p > 0,05$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о важной роли полиморфного маркера Lys198Asn *EDN1* в формировании преэклампсии. Наличие полиморфного варианта 198Lys гена *EDN1* увеличивает риск формирования преэклампсии в 1,43 раза.

Оценка регуляторного потенциала полиморфизма rs5370 гена *EDN1*, ассоциированного с повышенным риском развития ПЭ, проведенная *in silico*, показала, что этот полиморфизм обладает выраженными регуляторными эффектами. Во-первых, данный локус расположен в эволюционно консервативном регионе, локализуется в области гиперчувствительности к ДНКазе 1 и области гистоновых белков, маркирующих энхансеры (в тканях молочной железы, мезенхимальных клетках, яичниках, жировой ткани и др.) и промоторы (в различных отделах головного мозга и др.) в различных органах и тканях как взрослого организма, так и плода. Во-вторых, следует отметить, что данный полиморфный локус находится в регионе гистоновых белков, маркирующих энхансеры в таких патогенетически значимых для развития ПЭ провизорных органах, как амнион и плацента. В-третьих, rs5370 гена *EDN1* находится в регионе взаимодействия ДНК с 2 регуляторными

² <https://sourceforge.net/projects/apsampler>.

³ <https://www.gtexportal.org>.

● **Таблица 2.** Характеристика функциональных эффектов SNPs, генов-кандидатов преэклампсии, отобранных для исследования (HaploReg (версия 4.1))

● **Table 2.** Characteristics of SNPs, preeclampsia candidate genes selected for the study (HaploReg (version 4.1))

Chr	pos (hg38)	variant	Ref	Alt	EUR freq	SiPhy cons	Enhancer histone marks	Promoter histone marks	Proteins bound	DNase	Motifs changed	GRASP QTL hits	Selected eQTL hits	GEN CODE genes	dbSNP func annot
4	2904980	rs4961	G	T	0.22		SKIN17				Ets		7 hits	ADD1	missense
5	148826877	rs1042713	G	A	0.38					28 tissues	4 altered motifs		3 hits	ADRB2	
6	12296022	rs5370	G	T	0.21		17 tissues	4 tissues	POL2, CTCF	4 tissues	4 altered motifs			EDN1	missense
7	99672916	rs776746	C	T	0.05		BLD, GI			GI	4 altered motifs	6 hits	11 hits	CYP3A5	splice donor
12	6845460	rs2301339	G	A	0.31				POL2		5 altered motifs	3 hits	94 hits	GNB3	intronic

Примечание. Chr – хромосома; SNP – однонуклеотидный полиморфизм; Gene – ген; Ref – референсный аллель; Alt – альтернативный аллель; EUR freq – частота референсного аллеля в европейской популяции; SiPhy cons – расположение SNP в эволюционно консервативном регионе; Promoter histone marks – расположение SNP в сайте модифицированных гистонов в промоторных областях; Enhancer histone marks – расположение SNP в сайте модифицированных гистонов в областях энхансеров; DNase – расположение SNP в ДНКаз-гиперчувствительном сайте; Proteins bound – расположение SNP в сайте связывания с регуляторными белками; Motifs changed – расположение SNP в регионе регуляторных последовательностей (ДНК мотивов); dbSNP func annot – локализация / значение SNP; GRASP QTL hits – связь SNP с фенотипами по результатам GWAS; Selected eQTL hits – связь SNP с экспрессией генов.

белками: POL2, CTCF. В-четвертых, вариант rs5370 гена *EDN1* находится в области регуляторных мотивов ДНК, являющихся сайтами связывания с 4 факторами транскрипции (GATA, RXRA, Spz1, p53). В-пятых, полиморфизм rs5370 гена *EDN1* является миссенс-мутацией и приводит к аминокислотной замене Lys198Asn (K198N) в соответствующем полипептиде. В-шестых, rs5370 ассоциирован с уровнем экспрессии гена *EDN1* в клетках фибробластов ($\beta = 0,14$, $p = 3,6 \cdot 10^{-6}$).

Продemonстрированные нами на основе *in silico* данных выраженные функциональные эффекты полиморфизма rs5370 гена *EDN1* в организме подтверждаются и результатами экспериментальных работ по этому вопросу [42]. Так, в работе T. Palmo et al. [42] на основе комбинированного исследования (*in vivo*, *in vitro* и *in silico*) показана связь полиморфизма rs5370 с уровнем ET1 в клетках при нормоксии и гипоксии, влияние на такие физико-химические свойства белка, как конформационная стабильность, растворимость и агрегация. Авторы, используя технологию сайт-направленного мутагенеза, показали аллель-специфические эффекты rs5370: уровни эндогенного ET1 были значительно повышены в химически индуцированных гипоксических клетках HEK293, трансфицированных плазмидой, экспрессирующей аллель T, что в конечном итоге имеет важное значение в регуляции сосудистого тонуса, процессов окислительного стресса и влияет на уровень кровяного давления [42–44]. T. Palmo et al. [42] на основании полученных ими экспериментальных данных делают вывод о важной роли функционально значимого полиморфизма rs5370 гена *EDN1* в адаптационных процессах организма, особенно в условиях гипоксии [42].

При проведении комплексного анализа носительства сочетаний генотипов и аллелей исследуемых локусов генов сосудистого гомеостаза, выявлен ряд достоверных различий между беременными с ПЭ и контрольной группой. Следует отметить, что в формировании значимых

комбинаций генетических вариантов, отличающих беременных с ПЭ от контрольной группы, участвуют 3 из 5 рассмотренных ДНК-маркеров: +46G/A *ADRB2*, Lys198Asn *EDN1*, G460W *ADD1*.

Установлено, что комбинация из 2 генетических вариантов 198Asn гена *EDN1* и +46A гена *ADRB2* встречается среди беременных без ПЭ (23,65%) в 1,6 раза чаще, чем среди беременных с ПЭ (14,46%, $p_{\text{perm}} = 0,032$). При наличии данного сочетания ДНК-маркеров риск формирования ПЭ у женщин существенно снижен (ОШ = 0,55) (табл. 4).

Аналогичные различия зарегистрированы и по комбинации из 3 генетических вариантов исследуемых ДНК-маркеров генов сосудистого гомеостаза. В группе контроля сочетания молекулярно-генетических факторов 198Asn гена *EDN1* x 460G гена *ADD1* x +46A гена *ADRB2* выявляется в 1,7 раза чаще по сравнению с женщинами с ПЭ (табл. 4).

Анализ функционального значения ассоциированных с развитием ПЭ полиморфных локусов показал, что локус rs1042713 локализован в эволюционно консервативном регионе и расположен в области гиперчувствительности к ДНКазе 1 в 28 тканях (в тканях молочной железы, клетках периферической крови, а также в сердце, почках и легких плода, плаценте и др.). Данный SNP находится в области регуляторных мотивов ДНК, являющихся сайтами связывания с 3 факторами транскрипции (NF- κ B, NF-Y, SP1, SP2). В соответствии с онлайн-программой HaploReg (v. 4.1) SNP rs4961 гена *ADD1* располагается в эволюционно консервативном регионе. Этот локус относится к области связывания с модифицированными белками-гистонами, маркирующими энхансеры в различных тканях (в периферической крови и различных отделах головного мозга), входит в состав регуляторных мотивов ДНК, связывающихся с фактором транскрипции Ets.

Материалы проекта GTEx Consortium свидетельствуют о важном eQTL значении ассоциированного с ПЭ полиморфного локуса G460W *ADD1*. Так, rs4961 ассоциирован

● **Таблица 3.** Распределение аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов сосудистого гомеостаза у беременных с преэклампсией и беременных с нормальным течением гестации

● **Table 3.** Distribution of allelic and genotype of polymorphic markers of vascular homeostasis genes in pregnant women with preeclampsia and pregnant women with normal gestation

Ген (SNP)	Аллели, генотипы	Беременные с преэклампсией (n = 250) Абс. (%)	Беременные с нормальным течением гестации (n = 209) Абс. (%)	p	ОШ (95% ДИ)
+46G/A ADRB2 (rs1042713)	n	498 (100%)	406 (100%)		
	+46G	306 (61,45%)	254 (62,56%)	0,78	0,95 (0,72–1,26)
	+46A	192 (38,55%)	152 (37,44%)		1,05 (0,79–1,39)
	+46GG	97 (38,96%)	75 (36,94%)	0,73	1,09 (0,73–1,63)
	+46GA	112 (44,98%)	104 (51,23%)	0,22	0,78 (0,53–1,15)
	+46AA	40 (16,06%)	24 (11,83%)	0,25	1,43 (0,80–2,55)
G460W ADD1 (rs4961)	n	500 (100%)	418 (100%)		
	460G	409 (81,80%)	350 (83,73%)	0,50	0,87 (0,61–1,25)
	460W	91 (18,20%)	68 (16,27%)		1,15 (0,80–1,64)
	460GG	169 (67,60%)	143 (68,42%)	0,93	0,93 (0,64–1,46)
	460GW	71 (28,40%)	64 (30,62%)	0,68	0,90 (0,59–1,37)
	460WW	10 (4,00%)	2 (0,96%)	0,08	4,31 (0,88–28,76)
Lys198Asn EDN1 (rs5370)	n	500 (100%)	418 (100%)		
	198Lys	424 (84,80%)	333 (79,67%)	0,05	1,43 (1,01–2,03)
Lys198Asn EDN1 (rs5370)	198Asn	76 (15,20%)	85 (20,33%)	0,05	0,70 (0,49–0,99)
	198 Lys/Lys	178 (71,20%)	134 (64,12%)	0,13	1,38 (0,91–2,09)
	198 Lys/Asn	68 (27,20%)	65 (31,10%)	0,42	0,83 (0,54–1,27)
	198 Asn/Asn	4 (1,60%)	10 (4,78%)	0,09	0,32 (0,08–1,14)
G/A GNB3 (rs2301339)	n	500 (100%)	418 (100%)		
	G	350 (70,00%)	277 (66,27%)	0,26	1,19 (0,89–1,59)
	A	150 (30,00%)	141 (33,73%)		0,84 (0,63–1,12)
	GG	123 (49,20%)	89 (42,58%)	0,19	1,31 (0,89–1,92)
	GA	104 (41,60%)	99 (47,38%)	0,25	0,79 (0,54–1,17)
	AA	23 (9,20%)	21 (10,04%)	0,88	0,91 (0,47–1,77)
+6986G/A CYP3A5 (rs776746)	n	498 (100%)	414 (100%)		
	+6986G	461 (92,57%)	383 (92,51%)	1,00	1,01 (0,60–1,70)
	+6986A	37 (7,43%)	31 (7,49%)		0,99 (0,59–1,68)
	+6986GG	214 (85,94%)	180 (86,95%)	0,86	0,92 (0,52–1,63)
	+6986GA	33 (13,25%)	23 (11,11%)	0,58	1,22 (0,67–2,24)
	+6986 AA	2 (0,81%)	4 (1,94%)	0,52	0,41 (0,05–2,63)

с уровнем экспрессии гена *NOP14-AS1* в клетках фибробластов ($\beta = -0,37$, $p = 9,2 \cdot 10^{-19}$), тканях молочной железы ($\beta = -0,37$, $p = 4,2 \cdot 10^{-10}$), жировой ткани ($\beta = -0,24$, $p = 1,5 \cdot 10^{-8}$), периферической крови ($\beta = -0,16$, $p = 1,0 \cdot 10^{-7}$), генов *MSNTD1* и *MFSD10* в щитовидной железе ($\beta = -0,25$, $p = 4,5 \cdot 10^{-6}$ и $\beta = 0,16$, $p = 3,6 \cdot 10^{-6}$ соответственно), а также ассоциирован с уровнем альтернативного сплайсинга гена *ADD1* в подкожной жировой клетчатке ($\beta = -0,50$, $p = 1,6 \cdot 10^{-15}$), в висцеральной жировой ткани ($\beta = -0,30$, $p = 1,7 \cdot 10^{-6}$), в культуре клеток фибробластов ($\beta = -0,36$, $p = 2,3 \cdot 10^{-10}$) и гена *MFSD10* в висцеральной жировой ткани и молочной железе ($\beta = -0,28$, $p = 1,5 \cdot 10^{-7}$ и $\beta = -0,23$, $p = 6,1 \cdot 10^{-7}$ соответственно).

Установленная нами значимая роль гена-кандидата эндотелина в патогенетике ПЭ полностью согласуется с современными представлениями о механизмах развития данного осложнения беременности, а также согласуется с литературными источниками по медико-биологическим эффектам эндотелина в организме. Эндотелин-1 является эндогенным полипептидом, который влияет на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической систем, обуславливает вазоконстрикцию и потенцирует митогенные процессы [45]. Следует отметить, что концентрация эндотелина-1 в плазме связана с полиморфным вариантом Lys198Asn *EDN1* [27, 28, 46].

Вместе с этим важно отметить следующий момент: в физиологических концентрациях эндотелин-1, взаимодействуя с эндотелиальными рецепторами, обуславливает образование факторов релаксации, а при повышении его содержания происходит активация рецепторов гладкомышечных клеток, что потенцирует стойкую вазоконстрикцию [47]. В случаях, когда оксид азота недостаточен или дефектен, для поддержания вазодилатации в «работу» вступают другие механизмы, включающие простагландин, натрийуретический пептид и цитохром-зависимые факторы. В этом случае равновесие смещается в сторону несбалансированной вазоконстрикции, при которой происходит повышенная продукция эндотелина и пониженный синтез оксида азота, в результате чего циклооксигеназа-1 и циклооксигеназа-2 способствуют сужению сосудов [46]. Таким образом, один и тот же фактор – эндотелин-1 – может реализовывать 2 разнонаправленные сосудистые реакции – вазоконстрикцию и вазодилатацию, которые имеют «ключевое» значение в патофизиологии ПЭ [29].

Следует отметить, что результаты ранее проведенных исследований по изучению роли рассматриваемого в данной работе полиморфизма гена *EDN1* (rs5370) в формировании ПЭ и сердечно-сосудистых заболеваний неоднозначны и нередко противоречивы. В ряде работ показано рискованное значение для ПЭ и патологии сердечно-сосудистой системы аллеля Т rs5370 (198Asn) [28, 29]. В отдельных исследованиях не выявлена связь rs5370 с ПЭ и сердечно-сосудистыми заболеваниями [30, 48, 49]. В работе китайских ученых [31] установлена рискованная роль для ПЭ генетического варианта 198Lys (аллель С rs5370), что полностью согласуется с полученными нами

● **Таблица 4.** Сочетание некоторых генотипов / аллелей генов сосудистого гомеостаза у беременных с преэклампсией и беременных с нормальным течением гестации

● **Table 4.** Combinations of some genotypes / alleles of vascular homeostasis genes in pregnant women with preeclampsia and pregnant women with normal gestation

Гены (SNPs)	Комбинации (генотипы / аллели)	Беременные с ПЭ (n = 250) Абс. (%)		Беременные с нормальным течением гестации (n = 209) Абс. (%)		P (P _{perm})	ОШ (95% ДИ)
		n/N	%	n/N	%		
+46G/A ADRB2, Lys198Asn EDN1	198Asn EDN1 x +46A ADRB2	36/249	14,46	48/203	23,65	0,008 (0,032)	0,55 (0,33–0,88)
+46G/A ADRB2, Lys198Asn EDN1, G460W ADD1	198Asn EDN1 x +46A ADRB2 x 460G ADD1	34/249	13,65	48/203	23,65	0,004 (0,032)	0,51 (0,31–0,83)

данными о связи аллеля C rs5370 с повышенным риском развития ПЭ у женщин Центрального Черноземья России. Также в работе J. Li et al. [31] показана ассоциация rs5370 с ранним развитием ПЭ и ее тяжелым течением. В исследовании C. Galaviz-Hernandez et al. [30] выявлена повышенная экспрессия гена *EDN1* в плаценте женщин с клиническим проявлением ПЭ, по сравнению с беременными без ПЭ, которая не была ассоциирована с rs5370 материнского организма. В то же время в этой же работе обнаружена негативная ассоциация rs5370 мужчины с ПЭ у женщины в данной супружеской паре (ОШ = 0,42 для 198Asn).

Следует отметить, что необходимы дальнейшие генетико-эпидемиологические исследования, направленные на подтверждение выявленных в данной работе ассоциаций в других популяциях России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования свидетельствуют, что полиморфизмы генов +46G/A *ADRB2* (rs1042713), G460W *ADD1* (rs4961), Lys198Asn *EDN1* (rs5370) могут играть заметную роль в подверженности к развитию ПЭ. Согласно нашим данным, в предрасположенности к ПЭ детерминирует аллельный вариант 198Lys *EDN1* (маркирует повышенный риск развития ПЭ, ОШ = 1,43). Также в формирование ПЭ вовлечены комбинации аллелей 198Asn *EDN1* x +46A *ADRB2* и 198Asn *EDN1* x +46A *ADRB2* x 460G *ADD1* (ОШ = 0,51–0,55), имеющие протективную направленность.

Поступила / Received 07.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 13.03.2023
Принята в печать / Accepted 13.03.2023

Список литературы / References

1. Jim B., Karumanchi S.A. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Semin Nephrol.* 2017;37(4):386–397. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.05.011>.
2. Peck Palmer O.M., Das S. Preeclampsia: New Decade, New Diagnostic Efforts. *J Appl Lab Med.* 2020;5(6):1149–1152. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfaa124>.
3. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Гусева Е.В. Результаты конфиденциального аудита по поводу смертности от преэклампсии и эклампсии в России в 2017–2018 гг. *Акушерство и гинекология.* 2020;(1):119–127. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1.119-127>.
4. Sidorova I.S., Nikitina N.A., Guseva E.V. Results of a confidential audit on mortality from preeclampsia and eclampsia in Russia in 2017–2018. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2020;(1):119–27 (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1.119-127>.
5. Ходжаева З.С., Ошхуннов М.С., Муминова К.Т., Горина К.А., Холин А.М. Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии: научные перспективы и клинические возможности. *Акушерство и гинекология.* 2022;(12):57–65. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.12.57-65> (In Russ.)
6. Khodzhaeva Z.S., Oshkhunov M.S., Muminova K.T., Gorina K.A., Kholin A.M. Prediction and early diagnosis of preeclampsia: scientific prospects and clinical possibilities. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2022;(12):57–65 (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.12.57-65> (In Russ.)
7. Борис Д.А., Шмаков Р.Г. Преэклампсия: современный патогенез. *Акушерство и гинекология.* 2022;(12):12–17. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.12.12-17> (In Russ.)
8. Boris D.A., Shmakov R.G. Preeclampsia: modern pathogenesis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2022;(12):12–17 (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.12.12-17> (In Russ.)
9. Головченко О.В. Молекулярно-генетические детерминанты преэклампсии. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019;5(4):139–149. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11>.
10. Golovchenko O.V. Molecular genetic determinants of pre-eclampsia. *Research Results in Biomedicine.* 2019;5(4):139–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11>.
11. Backes C.H., Markham K., Moorehead P., Cordero L., Nankervis C.A., Giannone P.J. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy.* 2011;2011:214365. <https://doi.org/10.1155/2011/214365>.
12. Решетников Е.А. Полиморфизм генов, ассоциированных с возрастом менархе, и риск формирования осложненной беременности у женщин Центрально-Черноземного региона России. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2021;7(2):132–142. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-3>.
13. Reshetnikov E.A. Polymorphism of genes associated with age at menarche and the risk of complications of pregnancy in women in the Central Black Earth region of Russia. *Research Results in Biomedicine.* 2021;7(2):132–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-3>.
14. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия в центре внимания врача-практика. *Акушерство и гинекология.* 2014;(6):4–9. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Preeklampsiya-v-centre-vnimaniya-vracha-praktika.html>.
15. Sidorova I.S., Nikitina N.A. Preeclampsia in the center of attention of a practitioner. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2014;(6):4–9. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Preeklampsiya-v-centre-vnimaniya-vracha-praktika.html>.
16. Ghulmiyyah L., Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia / eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012;36(1):56–59. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2011.09.011>.
17. Reshetnikov E.A., Akulova L.Y., Dobrodromova I.S., Dvornik V.Y., Polonikov A.V., Churnosov M.I. The insertion-deletion polymorphism of the ACE gene is associated with increased blood pressure in women at the end of pregnancy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(3):623–632. <https://doi.org/10.1177/1470320313501217>.
18. Фролова О.Г., Павлович С.В., Гребенник Т.К. Статистика преэклампсии и эклампсии при современных параметрах учета рождений. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2014;(2):70–74. Режим доступа: https://journals.rudn.ru/medicine/article/view/2860/2333/ru_RU.
19. Frolova O.G., Pavlovich S.V., Grebennik T.K. Statistics of preeclampsia and eclampsia with modern parameters of birth registration. *RUDN Journal of Medicine.* 2014;(2):70–74 (In Russ.) Available at: https://journals.rudn.ru/medicine/article/view/2860/2333/ru_RU.
20. Severinova O.V., Lokteva T.I., Gureev V.V., Zhernakova N.I., Osipova O.A., Dolzhikov A.A., Pokrovskaya T.G. The effect of arginase ii selective inhibitors on the functional parameters of experimental animals in adma-like pre-

- eclampsia. *Journal of International Pharmaceutical Research*. 2019;46(4):272–275. Available at: https://95.167.109.86/bitstream/123456789/31730/1/Lokteva_The%20effect.pdf.
14. Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Белоцерковцева Л.Д., Федюнина И.А., Зинин В.Н., Песегова С.В. Новые маркеры раннего прогнозирования преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2022;(6):50–58. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.6.50-58>.
Timokhina E.V., Strizhakov A.N., Belotserkovtseva L.D., Fedyunina I.A., Zenin V.N., Pesegova S.V. New markers of early prediction of preeclampsia *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2022;(6):50–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.6.50-58>.
15. Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д., Тютюнник В.Л., Красный А.М. Эпигенетические аспекты патогенеза преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2022;(12):5–10. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.12.5-10>.
Kan N.E., Mirzabekova D.D., Tyutyunnik V.L., Krasny A.M. Epigenetic aspects of the pathogenesis of preeclampsia. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2022;(12):5–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.12.5-10>.
16. Glotov A.S., Kazakov S.V., Vashukova E.S., Pakin V.S., Danilova M.M., Nasykhova Y.A. et al. Targeted sequencing analysis of ACVR2A gene identifies novel risk variants associated with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(17):2790–2796. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1449204>.
17. Wilson B.J., Watson M.S., Prescott G.J., Sunderland S., Campbell D.M., Hannaford P. et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ*. 2003;326(7394):845. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7394.845>.
18. Reshetnikov E., Zarudskaya 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. <https://doi.org/10.1111/jog.13329>.
19. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Дериш К.Ф. Роль полиморфизмов генов системы ренин-ангиотензина в этиологии ранней и поздней преэклампсии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017;16(4):8–12. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2017-4-8-12>.
Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Derish K.F. The role of renin-angiotensin gene polymorphisms in the etiology of early and late preeclampsia. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2017;16(4):8–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2017-4-8-12>.
20. Gerasimova E.M., Fedotov S.A., Kachkin D.V., Vashukova E.S., Glotov A.S., Chernoff Y.O., Rubel A.A. Protein misfolding during pregnancy: New approaches to preeclampsia diagnostics. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6183. <https://doi.org/10.3390/ijms20246183>.
21. Chen C.W., Jaffe I.Z., Karumanchi S.A. Pre-eclampsia and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2014;101(4):579–586. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu018>.
22. García-Rivas G., Castillo E.C., Gonzalez-Gil A.M., Maravillas-Montero J.L., Brunck M., Torres-Quintanilla A. et al. The role of B cells in heart failure and implications for future immunomodulatory treatment strategies. *ESC Heart Fail*. 2020;7(4):1387–1399. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12744>.
23. Reshetnikov E., Ponomarenko I., Golovchenko O., Sorokina I., Batlutskaya I., Yakunchenko T. et al. The VNTR polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and blood pressure in women at the end of pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(3):390–395. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.11.055>.
24. Krivoshei I.V., Altuchova O.B., Golovchenko O.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Genetic factors of hysteroscopy. *Research Journal of Medical Sciences*. 2015;9(4):182–185. <https://doi.org/10.3923/rjmsci.2015.182.185>.
25. Churnosov M.I., Altuchova O.B., Demakova N.A., Batlutskaya I.V., Polonikov A.V. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2014;5(6):1344–1347. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24005792&ysclid=lg58994lpo56893354>.
26. Krivoshei I.V., Altuchova O.B., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Bioinformatic Analysis of the Liability to the Hyperplastic Processes of the Uterus. *Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences*. 2015;6(5):1563–1566. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24950174&ysclid=lg5879h8x7278865378>.
27. Barden A.E., Herbison C.E., Beilin L.J., Michael C.A., Walters B.N., van Bockxmeer F. M. Association between the endothelin-1 gene Lys198Asn polymorphism blood pressure and plasma endothelin-1 levels in normal and pre-eclamptic pregnancy. *J Hypertens*. 2001;19(10):1775–1782. <https://doi.org/10.1097/00004872-200110000-00011>.
28. Aggarwal P., Jain V., Srinivasan R., Jha V. Maternal EDN1 G5665T polymorphism influences circulating endothelin-1 levels and plays a role in determination of preeclampsia phenotype. *J Hypertens*. 2009;27(10):2044–2050. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328323f7f3f>.
29. Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Дробышев В.А., Чачибая З.К. Полиморфизм генов эндотелиальной дисфункции и системного гемостаза у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;(1):35. Режим доступа: <https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/36/37>.
Shpagina L.A., Gerasimenko O.N., Drobyshev V.A., Chachibaya Z.K. polymorphism of endothelial dysfunction and systemic hemostasis in patients with vibrational hypertension. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;(1):35. (In Russ.) Available at: <https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/36/37>.
30. Galaviz-Hernandez C., Arámbula-Meraz E., Medina-Bastidas D., Sosa-Macias M., Lazalde-Ramos B.P., Ortega-Chavez M., Hernandez-Garcia L. The paternal polymorphism rs5370 in the EDN1 gene decreases the risk of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2016;6(4):327–332. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.07.002>.
31. Li J., Yin W., Liu M.-S., Mao L.-J., Wang X.-H. Potential correlation between EDN1 gene polymorphisms with preeclampsia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(4):1602–1608. <https://doi.org/10.26355/eurrev.202002.20334>.
32. Сизова О.В., Парамонова Е.К., Вольф Ю., Коричкина Л.Н., Блинова Н.И., Радков О.В. Генетические аспекты преэклампсии и хронической артериальной гипертензии (обзор литературы). *Верхневолжский медицинский журнал*. 2018;17(3):33–37. Режим доступа: <https://medjournal.tvergma.ru/367/>.
Sizova O.V., Paramonova E.K., Wolf Yu., Korichkina L.N., Blinova N.I., Radkov O.V. Genetic aspects of preeclampsia and chronic arterial hypertension (literature review). *Upper Volga Medical Journal*. 2018;17(3):33–37. (In Russ.) Available at: <https://medjournal.tvergma.ru/367/>.
33. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Страмбовская Н.Н., Колмакова К.А. Вазоактивные гены как молекулярно-генетические предикторы тяжелой преэклампсии. *Гинекология*. 2019;21(1):10–13. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.1.190231>.
Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Strambovskaya N.N., Kolmakova K.A. Vasoactive genes as molecular genetic predictors of severe preeclampsia. *Gynecology*. 2019;21(1):10–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.1.190231>.
34. Радков О.В., Логутова Л.С., Калинин М.Н., Заварин В.В., Дадабаев В.К. Ассоциация полиморфизмов генов ADD1 и ACE с клинико-патогенетическими особенностями преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;12(2):22–25. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2012/2/031726-6122201225>.
Rad'kov O.V., Logutova L.S., Kalinkin M.N., Zavarin V.V., Dadabaev V.K. Association of polymorphisms of ADD1 and ACE genes with clinical and pathogenetic features of preeclampsia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2012;12(2):22–25. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2012/2/031726-6122201225>.
35. Sun C.J., Li L., Li X., Zhang W.Y., Liu X.W. Novel SNPs of WNK1 and AKR1C3 are associated with preeclampsia. *Gene*. 2018;668:27–32. <https://doi.org/10.1016/j.jgene.2018.05.055>.
36. Sousa A.C., Reis R.P., Pereira A., Borges S., Freitas A.I., Guerra G. et al. Genetic Polymorphisms Associated with the Onset of Arterial Hypertension in a Portuguese Population. *Acta Med Port*. 2018;31(10):542–550. <https://doi.org/10.20344/amp.9184>.
37. Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Полиморфный локус rs134276 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. Polymorphic locus rs134276 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.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>.
38. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 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>.
39. Favorov A.V., Andreevskiy T.V., Sudomoina M.A., Favorova O.O., Parmigiani M.F. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics*. 2005;171(4):2113–2121. <https://doi.org/10.1534/genetics.105.048090>.
40. Lvovs D., Favorova O.O., Favorov A.V. A Polygenic Approach to the Study of Polygenic Diseases. *Acta Naturae*. 2012;4(3):59–71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3491892/>.
41. Che J.R., Jack A.A., Moutsier-Reif C.C., Brown C.C. An adaptive permutation approach for genome-wide association study: evaluation and recommendations for use. *BioData Min*. 2014;(7):9. <https://doi.org/10.1186/1756-0381-7-9>.
42. Palmo T., Abbasi B.A., Chananan N., Sharma K., Faruq M., Thilias T. et al. The EDN1 Missense Variant rs5370G > T Regulates Adaptation and Maladaptation under Hypobaric Hypoxia. *Int J Environ Res and Public Health*. 2022;19(18):11174. <https://doi.org/10.3390/ijerph191811174>.
43. Kido T., Sawamura T., Masaki T. The processing pathway of endothelin-1 production. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;31(1):S13–S15. <https://doi.org/10.1097/00005344-199800001-00006>.
44. Rossi G.P., Pitter G. Genetic variation in the endothelin system: do polymorphisms affect the therapeutic strategies? *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1069:34–50. <https://doi.org/10.1196/annals.1351.004>.
45. Ahmed M., Rghigh A. Polymorphism in Endothelin-1 Gene: An Overview. *Current Clinical Pharmacology*. 2016;11(3):191. <https://doi.org/10.2174/1574884711666160701000900>.

46. Titus A., Marappa-Ganeshan R. Physiology, Endothelin. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551627>.
47. Alnakash A.H., Mushina Z.A. Relationship between preeclampsia umbilical blood flow and perinatal outcomes. *Int J Sci Res Pub*. 2015;5(12):465–470. Available at: <https://www.ijsrp.org/research-paper-1215/ijsrp-p4870.pdf>.
48. Aslan O., Gurger M., Atescelik M., Kara M., Sen A., Alatas O.D. et al. Endothelin-1 Lys198Asn and rs10478694 polymorphism in ischemic stroke. *Biomed Res*. 2017;28(2):750–754. Available at: <http://acikerisim.mu.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/20.500.12809/6493/Murat.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
49. Fang Z., Li M., Ma Z., Tu G. Association of endothelin-1 gene polymorphisms with essential hypertension in a Chinese population. *Genet Mol Res*. 2017;16(3):gmr16037446. <https://doi.org/10.4238/gmr16037446>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Орлова В.С., Батлуцкая И.В., Ефремова О.А.

Написание текста – Елыкова А.В., Чурносов М.И.

Сбор и обработка материала – Елыкова А.В., Рудых Н.А., Сорокина И.Н.

Обзор литературы – Орлова В.С., Батлуцкая И.В., Сорокина И.Н., Ефремова О.А.

Перевод на английский язык – Елыкова А.В., Рудых Н.А., Чурносов М.И.

Анализ материала – Елыкова А.В., Рудых Н.А., Чурносов М.И.

Статистическая обработка – Елыкова А.В., Рудых Н.А., Чурносов М.И.

Утверждение окончательного варианта статьи – Орлова В.С., Батлуцкая И.В., Сорокина И.Н., Ефремова О.А., Чурносов М.И.

Contribution of authors:

Concept of the article – Valentina S. Orlova, Irina V. Batlutskaya, Olga A. Efremova

Text development – Anna V. Elykova, Michail I. Churnosov

Collection and processing of material – Anna V. Elykova, Natalya A. Rudyh, Michail I. Churnosov

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

Translation into English – Anna V. Elykova, Natalya A. Rudyh, Michail I. Churnosov

Material analysis – Anna V. Elykova, Natalya A. Rudyh, Michail I. Churnosov

Statistical processing – Anna V. Elykova, Natalya A. Rudyh, Michail I. Churnosov

Approval of the final version of the article – Valentina S. Orlova, Irina V. Batlutskaya, Inna N. Sorokina, Olga A. Efremova, Michail I. Churnosov

Информация об авторах:

Елыкова Анна Владимировна, к.б.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; <https://orcid.org/0000-0002-9511-6895>; elykova_a@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

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/0000-0001-5417-3781>; sorokina@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

Рудых Наталья Александровна, к.б.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; <https://orcid.org/0000-0003-0953-3463>; rudyh@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:

Anna V. Elykova, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9511-6895>; elykova_a@bsu.edu.ru

Valentina S. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Institute, Belgorod 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 National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0068-6586>; bat@bsu.edu.ru

Inna N. Sorokina, Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Department of the Department of biomedical disciplines medical Institute, Belgorod National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5417-3781>; sorokina@bsu.edu.ru

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

Natalya A. Rudyh, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0953-3463>; rudyh@bsu.edu.ru

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