



УДК 575.822

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11

О.В. Головченко

Молекулярно-генетические детерминанты
преэклампсии

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»),
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация
Автор для переписки: О.В. Головченко (gol.doc@mail.ru)

Аннотация

Актуальность: Преэклампсия (ПЭ) продолжает оставаться одним из наиболее тяжелых осложнений беременности. В формирование ПЭ вовлечены молекулярно-генетические факторы. **Цель исследования:** Изучить вовлеченность полиморфизма rs3798577, rs2234693 и rs9340799 гена *ESR1* в формирование преэклампсии. **Материалы и методы:** Группу для исследования составили 190 беременных с ПЭ и 324 женщины с физиологическим течением беременности (контрольная группа). Клиническое и клинико-лабораторное обследование беременных проводилось на сроке родоразрешения в Перинатальном центре областной клинической больницы Святителя Иоасафа г.Белгорода. Генотипирование полиморфных локусов rs3798577, rs2234693 и rs9340799 гена *ESR1* проводилось методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с использованием соответствующих праймеров и зондов, меченных флюорохромами. Изучение ассоциаций исследуемых генетических маркеров и их эпистатических взаимодействий с развитием ПЭ осуществлялось методом логистической регрессии в программе PLINK v. 2.050. **Результаты:** Взаимодействие полиморфных вариантов rs9340799 x rs3798577 гена *ESR1* имеет протективное значение для развития преэклампсии (OR=0,56, p=0,004, p_{bonf}=0,012). Данные полиморфные локусы и сильно сцепленные ($r^2 \geq 0,8$) с rs9340799 шесть SNPs имеют значимые регуляторные эффекты: находятся в области более 20 регуляторных мотивов ДНК к факторам транскрипции Foxa, Foxd1, Foxf2, Foxj1, Foxk, Foxo, HDAC2, Sox, TCF12, p300 и др., локализованы в локусах ДНК, взаимодействующих с регуляторными белками (NRSF, SIN3AK20, TCF12), расположены в регионе модифицированных гистонов, маркирующих энхансеры и промоторы, регионе гиперчувствительности к ДНКазе 1 в более 30 различных культурах клеток, тканях и органах, патогенетически значимых для развития ПЭ. **Заключение:** Эпистатическое взаимодействие полиморфных локусов rs9340799 x rs3798577 гена *ESR1* ассоциировано с развитием ПЭ.

Ключевые слова: полиморфизм; ассоциации; SNP×SNP взаимодействия; преэклампсия

Для цитирования: Головченко ОВ. Молекулярно-генетические детерминанты преэклампсии. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):139-149. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11

Oleg V. Golovchenko

Molecular genetic determinants of pre-eclampsia

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

Corresponding author: Oleg V. Golovchenko (gol.doc@mail.ru)

Abstract

Background: Pre-eclampsia (PE) is still one of the most severe complications of pregnancy. Molecular genetic factors are involved in the formation of PE. **The aim of the study:** To study the involvement of rs3798577, rs2234693 and rs9340799 polymorphisms of the ESR1 gene in the development of preeclampsia. **Materials and methods:** The studied group consisted of 190 pregnant women with PE and 324 women with physiological pregnancy (control group). The clinical study and clinical laboratory examination of pregnant women were carried out at the time of delivery in the Perinatal Center of the St. Joasaph Regional Clinical Hospital, Belgorod. The polymorphic loci rs3798577, rs2234693 and rs9340799 of the ESR1 gene were genotyped using the polymerase chain reaction of DNA synthesis using the corresponding primers and probes labeled with fluorochromes. The study of associations of the studied genetic markers and their epistatic interactions with the development of PE was carried out by the method of logistic regression in the program PLINK V. 2.050. **Results:** The interaction of polymorphic variants of rs9340799 x rs3798577 of the ESR1 gene is protective for the development of preeclampsia (OR = 0.56, p = 0.004, pbonf = 0.012). These polymorphic loci and strongly coupled ($r \geq 0.8$) with rs9340799 six SNPs have significant regulatory effects: they are in the region of more than 20 regulatory DNA motifs to transcription factors Foxa, Foxd1, Foxf2, Foxj1, Foxk, Foxo, HDAC2, Sox, TCF12, p300, etc., localized in DNA loci interacting with regulatory proteins (NRSF, SIN3AK20, TCF12), are located in the region of modified histones marking enhancers and promoters, the region of hypersensitivity to DNase 1 in more than 30 different cell cultures, tissues and organs pathogenetically significant for the development of PE. **Conclusion:** Epistatic interaction of polymorphic loci rs9340799 x rs3798577 of ESR1 gene is associated with the development of PE.

Keywords: polymorphism; associations; SNP×SNP interactions; pre-eclampsia

For citation: Golovchenko OV. Molecular genetic determinants of pre-eclampsia. Research Results in Biomedicine. 2019;5(4):139-149. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11

Введение. Одним из наиболее тяжелых осложнений беременности до настоящего времени остается преэклампсия (ПЭ) [1, 2]. Ежегодно около 40000 рожениц могут умереть из-за преэклампсии и эклампсии [3]. У новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией чаще выявляются врожденные аномалии развития и генетическая патология, отмечаются метаболические нарушения, выше риск инфекционных состояний и

гематологических нарушений [4]. Причем тяжесть состояния новорожденных, риск неонатальных осложнений, тяжесть течения инфекционных процессов, гипоксически-ишемических состояний имеют прямую корреляционную зависимость от сроков возникновения и тяжести преэклампсии [4].

Несмотря на многочисленные проведенные исследования ПЭ различными как отечественными, так и зарубежными научными коллективами данное

осложнение беременности остается одной из актуальных нерешенных научно-практических проблем в мировом акушерстве. Сложные многофакторные механизмы развития ПЭ, известные к настоящему времени (эндотелиальная дисфункция, глубокие расстройства со стороны сосудистой системы, гемодинамики и микроциркуляции, иммунитета, гемостаза, плацентарная недостаточность, аномальная активация белков системы комплемента с развитием тромботической микроангиопатии, различные нарушения функции печени, почек, легких и др.) [5-8], предполагающие вовлеченность в ее формирование различных факторов риска (генетических, экологических, медицинских, социальных и др.) [1, 8-10] не позволяют дать однозначного ответа о причинах развития ПЭ и соответственно предложить эффективные меры ее профилактики. Одним из перспективных маркеров которые могут быть использованы для формирования среди женщин группы риска по развитию ПЭ являются молекулярно-генетические маркеры [9-14]. Использование генетических детерминант в качестве эффективных маркеров для выделения группы риска по развитию ПЭ определяется их вовлеченностью в этиопатогенез этого осложнения беременности. При этом следует учитывать что наиболее эффективное значение в выделении группы риска эти маркеры будут иметь в тех этно-территориальных группах женщин, для которых установлена их значимая роль в развитии ПЭ. Поэтому одной из актуальных задач современных исследований в области акушерства является поиск молекулярно-генетических маркеров генов-кандидатов, ассоциированных с развитием ПЭ в различных этнических и территориальных группах, которые в последующем можно было бы использовать в практическом здравоохранении для формирования среди женщин группы риска по развитию ПЭ в прегравидарный период или в ранние сроки беременности и реализации мероприятий по профилактике этого

осложнения беременности в этих группах риска.

Цель исследования. Изучить вовлеченность полиморфизма rs3798577, rs2234693 и rs9340799 гена *ESR1* в формирование преэклампсии.

Материалы и методы исследования. Группу для исследования составили 190 беременных с ПЭ и 324 женщины с физиологическим течением беременности (контрольная группа). Общий объем исследуемой выборки составил 514 женщин. В работу включались (критерии включения) индивидуумы русской национальности, проживающие в Белгородской области, родившиеся в Центральном Черноземье России, не являющиеся родственниками. Критерии исключения из исследуемых выборок: наличие заболеваний матки (фибромиома матки, аномалии развития внутренних половых органов), патологии беременности (аномалии прикрепления и расположения плаценты, резус-конфликт, плацентарная недостаточность с синдромом задержки развития плода), патологии плода (врожденные аномалии развития), многоплодной беременности.

Диагноз ПЭ ставился на основании наличия генерализованных отеков, артериальной гипертензии и протеинурии. В контрольную группу включались беременные без диагноза ПЭ. Клиническое и клинколабораторное обследование беременных проводилось на сроке родоразрешения в Перинатальном центре областной клинической больницы Святителя Иоасафа г.Белгорода. Выборки формировались за период с 2008 по 2015гг. Средний возраст беременных с ПЭ составил $26,88 \pm 5,37$ лет, контрольной группы – $26,27 \pm 4,88$ ($p > 0,05$). Исследование проводилось под контролем этического комитета медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета. От каждой женщины, включенной в исследование, предварительно было получено информированное согласие на его проведение.

В исследуемых группах женщин (с ПЭ и контрольная группа) проведено мо-

лекулярно-генетическое исследование трех полиморфных локусов гена рецептора эстрогена 1 типа – rs3798577, rs2234693 и rs9340799 *ESR1*. Полиморфные локусы включались в исследование в соответствии с их значимым регуляторным потенциалом. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с использованием соответствующих праймеров и зондов, меченных флюорохромами.

Сравнение частот генетических маркеров между беременными с ПЭ и контрольной группой производилось в таблицах сопряженности 2x2 в программном обеспечении «STATISTICA for Windows 6.0». Изучение ассоциаций исследуемых генетических маркеров и их эпистатических взаимодействий с развитием ПЭ осуществлялось методом логистической регрессии в программе PLINK v. 2.050 (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>).

Функциональное значение рассматриваемых полиморфных локусов и сильно сцепленных с ними SNPs ($r^2 \geq 0,8$) изучалось с помощью программы HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>).

Результаты и их обсуждение. Проведенный анализ наблюдаемого распределения генотипов по полиморфным локусам rs3798577, rs2234693 и rs9340799 гена *ESR1* среди беременных с ПЭ и в контрольной группе показал его соответствие ожидаемому распределению согласно равновесия Харди-Вайнберга ($p_{HWE} > 0,05$) (таблица 1). Достоверных различий в частотах аллелей и генотипов по изучаемым полиморфизмам у беременных с ПЭ и в контрольной группе не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 1).

На следующем этапе исследования нами были изучены SNPxSNP взаимодействия, ассоциированные с развитием ПЭ. В результате этого анализа установлено статистически значимое эпистатическое вза-

имодействие полиморфных локусов rs9340799 x rs3798577 ($OR=0,56$, $p=0,004$, с учетом поправки Бонферрони на количество возможных двух-локусных моделей с участием 3SNPs $p_{bonf}=0,012$), ассоциированное с развитием ПЭ. Таким образом, эпистатическое взаимодействие полиморфных вариантов rs9340799 и rs3798577 гена *ESR1* имеет протективное значение для развития ПЭ.

Далее с помощью биоинформатического программного обеспечения программы HaploReg (v4.1) проведено изучение функционального значения ПЭ-значимых полиморфных локусов и сильно сцепленных с ними SNPs. Установлено, что полиморфизм rs3798577, находящийся в регионе 3'-UTR гена *ESR1* имеет значимый регуляторный потенциал – он расположен в регионе модифицированных гистоновых белков (H3K4me3 и H3K9ac), маркирующих промоторы в адипоцитах, скелетной мышечной ткани женщин, культуре клеток мышечных сателлитов, культуре мезенхимальных стволовых клеток, предшественников жировой ткани и др. Так же этот полиморфный локус находится в регионе модифицированных гистоновых белков (H3K4me1 и H3K27ac), маркирующих энхансеры в более 30 различных культурах клеток, тканях и органах (культуре клеток экто-, энто – и мезодермы, H1 и H9 культурах клеток, предшественников нейронов, мезенхимальных стволовых клетках, мышечной ткани женщин, в различных органах плода (мышечная ткань, сердце, надпочечники, желудок и др.), адипоцитах, головном мозге, яичниках и др.). 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. Сильно сцепленных SNPs ($r^2 \geq 0,8$) с полиморфным локусом rs3798577 нами не установлено.

Таблица 1

Распределение полиморфных вариантов rs3798577, rs2234693 и rs9340799 гена ESR1 у беременных с ПЭ и в контрольной группе

Table 1

Distribution of polymorphic variants of rs3798577, rs2234693 and rs9340799 of the ESR1 gene in pregnant women with PE and in the control group

Локус-сы	Аллели, генотипы	ПЭ (n=190) абс.(%)	Контроль (n=324) абс.(%)	OR (95%CI)	p
rs2234693	C	183 (49,03%)	326 (51,58%)	0,90 (0,69-1,17)	0,45
	T	191 (51,07%)	306 (48,42%)	1,11 (0,86-1,42)	
	C/C	44 (23,53%)	79 (25,00%)	0,92 (0,59-1,44)	0,79
	C/T	95 (50,80%)	168 (53,16%)	0,91 (0,62-1,33)	0,67
	T/T	48 (25,67%)	69 (21,84%)	1,23 (0,79-1,93)	0,38
	H _o /H _e	0,51/0,50	0,53/0,50		
	P _{HWE}	0,88	0,31		
	C/C vs. C/T vs. T/T (аддитивная модель)			1,12 (0,86-1,45)	0,40
	C/C vs. C/T + T/T (доминантная модель)			1,08 (0,71-1,65)	0,71
	C/C + C/T vs. T/T (рецессивная модель)			1,23 (0,81-1,89)	0,32
rs9340799	A	233 (63,63%)	389 (61,16%)	1,06 (0,81-1,40)	0,69
	G	139 (37,37%)	247 (38,84%)	0,93 (0,72-1,22)	
	A/A	75 (40,32%)	119 (37,42%)	1,13 (0,77-1,66)	0,58
	A/G	83 (44,62%)	151 (47,48%)	0,89 (0,61-1,30)	0,60
	G/G	28 (15,06%)	48 (15,10%)	0,99 (0,58-1,70)	1,00
	H _o /H _e	0,45/0,47	0,47/0,47		
	P _{HWE}	0,53	1,00		
	A/A vs. A/G vs. G/G (аддитивная модель)			0,94 (0,72-1,22)	0,65
	A/A vs. A/G + G/G (доминантная модель)			0,88 (0,61-1,28)	0,52
	A/A + A/G vs. G/G (рецессивная модель)			0,99 (0,60-1,65)	0,99
rs3798577	C	200 (52,91%)	342 (52,78%)	1,00 (0,77-1,31)	0,96
	T	178 (47,09%)	306 (47,22%)	0,99 (0,77-1,28)	
	C/C	57 (30,16%)	94 (29,01%)	1,06 (0,70-1,59)	0,86
	C/T	86 (45,50%)	154 (47,53%)	0,92 (0,63-1,34)	0,72
	T/T	46 (24,34%)	76 (23,46%)	1,05 (0,67-1,63)	0,91
	H _o /H _e	0,45/0,49	0,47/0,50		
	P _{HWE}	0,24	0,43		
	C/C vs. C/T vs. T/T (аддитивная модель)			0,99 (0,78-1,27)	0,97
	C/C vs. C/T + T/T (доминантная модель)			0,94(0,64-1,40)	0,78
	C/C + C/T vs. T/T (рецессивная модель)			1,05 (0,69-1,60)	0,82

Примечание: H_o – наблюдаемая гетерозиготность, H_e – ожидаемая гетерозиготность, P_{HWE} – показатель, характеризующий соответствие наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга, OR – показатель отношения шансов, 95%CI – его 95% доверительный интервал, p – уровень значимости.

Note: H_o – the observed heterozygosity, H_e – expected heterozygosity, P_{HWE} – an indicator characterizing the correspondence of the observed distribution of genotypes to the expected one at Hardy-Weinberg equilibrium, OR – the odds ratio indicator, 95%CI – its 95% confidence interval, p – the significance level.

Результаты изучения функционального значения полиморфизма rs9340799 гена *ESR1* и сильно сцепленных с ним 6 SNPs ($r^2 \geq 0,8$) представлены в таблице 2. Полученные данные свидетельствуют о том, что ПЭ-ассоциированный rs9340799 (локализуется в интронном участке гена *ESR1*) находится в консервативном регионе ДНК и входит в состав двух регуляторных мотивов ДНК (Ets, Hand1). Причем полиморфный вариант G rs9340799 повышает афинность обоих этих регуляторных мотивов ДНК. Среди сильно сцепленных с ним полиморфных локусов ($r^2 \geq 0,8$) наиболее важное регуляторное значение имеет rs62442056 (находится на расстоянии 5kb от полиморфизма rs9340799, $r^2=0,94$, $D'=1$) – он находится в регионе гиперчувствительности к ДНКазе 1 в 29 различных культурах клеток, тканях и органах (культуре клеток экто-, энто- и мезодермы, мезенхимальных стволовых клетках, мышечной ткани женщин, адипоцитах, головном мозге, яичниках, в различных органах плода (головной мозг плода женского пола, мышечная ткань, сердце, надпочечники и др.), амнионе и плаценте и др.), области ДНК, взаимодействующей с тремя регуляторными белками (NRSF, SIN3AK20, TCF12), регионе 5 регуляторных мотивов ДНК, влияющего на афинность к транскрипционным факторам (CEBPB, Foxa, Foxi1, HDAC2, TCF12). Так же выраженный регуляторный потенциал имеет находящийся в неравновесии по сцеплению с rs9340799 полиморфный локус rs3853251 (находится на расстоянии 2,6 kb от полиморфизма rs9340799, $r^2=0,94$, $D'=1$). Данный полиморфизм находится в регионе 10 регуляторных мотивов, влияющих на связывание ДНК с транскрипционными факторами Foxa, Foxd1, Foxf2, Foxj1, Foxk, Foxo, HDAC2, Sox, TCF12, p300).

Согласно данным базы GeneCards: The Human Gene Database (<http://www.genecards.org/>) ген *ESR1* кодирует *alpha*-рецепторы эстрогенов. Данные

рецепторы являются трансмембранным белком, в котором С-конец является центром связывания с лигандом, N-конец включает ряд доменов, регулирующих транскрипционную активность ряда генов. Рецепторы эстрогенов (*ESR1*) потенцируют как различные биологические эффекты эстрогенов в клетках мишенях так и могут активироваться различными факторами роста, инициируя ядерно-ER-опосредованные сигнальные пути, основными из которых являются сигнальные каскады рецептора к тирозинкиназе (RTKs), сигнал-регулируемых внеклеточных киназ (ERK), митоген-активированных протеинкиназ (MAPK) и др. [15], что может иметь важное патогенетическое значение при формировании ПЭ [1-2, 9]. Полученные нами данные согласуются с литературными материалами по этому вопросу. В 2019 г опубликована работа Zhao G. et al. [3], посвященная мета-анализу результатов научных исследований ассоциаций полиморфных локусов rs2234693 (PvuII-397T/C) и rs9340799 (XbaI-351A/G) с формированием преэклампсии легкой и тяжелой степени. Мета-анализ был проведен по материалам 6 работ, представленных в базах данных PubMed, Medline, Embase, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) и WanFang до мая 2018 года. Авторы установили, что повышенный риск развития тяжелой преэклампсии связан с полиморфизмом XbaI-351A/G (OR = 1,67, 95% CI = 1,10-2,25, P=0,017 для GG по сравнению с AA+GA; OR = 1,81, 95% CI = 1,17-2,82, P=0,008 для GG по сравнению с GA).

На основании полученных данных авторы делают вывод о том, что генотип GG полиморфизма XbaI (rs9340799) гена *ESR1* может быть генетическим фактором риска развития тяжелой преэклампсии. Наряду с этим полиморфизм PvuII-397T/C (rs2234693) гена *ESR1* не был достоверно связан с риском развития тяжелой преэклампсии.

Таблица 2

Функциональное значение полиморфизма rs9340799 гена *ESR1* и сильно сцепленных с ними SNPs ($r^2 \geq 0,8$) (по данным программы HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>))

Table 2

The functional significance of rs9340799 polymorphism of the *ESR1* gene and SNPs strongly linked to them ($r^2 \geq 0.8$) (according to the program HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>))

pos (hg38)	r ²	D'	SNP	Ref	Alt	AFR	AMR	ASN	EUR	GERP	DNase	Proteins	Motifs
151788487	0,81	0,91	rs145387702	CTT	C	0,06	0,21	0,07	0,28				4 altered motifs
151839621	0,94	1	rs3853251	A	G	0,11	0,26	0,02	0,28				10 altered motifs
151841182	0,94	1	rs9322331	C	T	0,11	0,25	0,02	0,28				
151842246	1	1	rs9340799	A	G	0,27	0,29	0,18	0,29				2 altered motifs
151846176	0,94	1	rs3936674	G	A	0,07	0,24	0,02	0,28				4 altered motifs
151847311	0,94	1	rs62442056	A	T	0,05	0,24	0,02	0,28		29 tissues	3 proteins	5 altered motifs
151850763	0,8	0,92	rs4870057	A	G	0,2	0,25	0,02	0,28		2 tissues		2 altered motifs

Примечание: pos (hg38) – позиция в хромосоме, r² и D' показатели характеризующие силу сцепления, SNP – полиморфные локусы, Ref и Alt – референсный и альтернативный аллели соответственно, частота альтернативного аллеля в различных популяциях: африканской (AFR), американской (AMR), азиатской (ASN), европейской (EUR), GERP – алгоритм определения консервативного региона, DNase – расположение в регионе гиперчувствительности к ДНКазе 1 (tissues – указано количество тканей), Proteins – взаимодействующие регуляторные белки, Motifs – расположение в регионе регуляторных мотивов ДНК (altered motifs – указано количество регуляторных мотивов ДНК).

Note: pos (hg38) – position on the chromosome, r² and D' indicators characterizing the adhesion force, SNP – polymorphic loci, Ref and Alt – reference and alternative alleles, respectively, the frequency of the alternative allele in different populations: African (AFR), American (AMR), Asian (ASN), European (EUR), GERP – algorithm for determining a conservative region, DNase – location in the region of hypersensitivity to DNase 1 (tissues – number of tissues indicated), Proteins – interacting regulatory proteins, Motifs – location in the region of regulatory motifs of DNA (altered motifs – the number of regulatory DNA motifs is indicated).

Также не установлено значимых ассоциаций между преэклампсией легкой степени и полиморфизмами RvuII-397T/C и XbaI-351A/G гена *ESR1*. В ряде работ показана вовлеченность полиморфных локусов гена *ESR1* в формирование такого важного показателя, характеризующего функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы женщины, как возраст менархе [16, 17] и развитие различных нарушений репродуктивной системы женщин (повторные самопроизвольные аборты, бесплодие, рак молочной железы, синдром поликистозных яичников и др.) [18-21]. Следует отметить, что наши результаты дополняют полученные ранее данные о значимой роли молекулярно-генетических факторов в формировании нарушений репродуктивного здоровья женщин Центрального Черноземья России [22-28].

Заключение. Эпистатическое взаимодействие rs9340799 x rs3798577 гена *ESR1* ассоциировано с развитием преэклампсии (OR=0,56, $p_{\text{bonf}}=0,012$). Данные полиморфные локусы и сильно сцепленные ($r^2 \geq 0,8$) с rs9340799 шесть SNPs имеют значимые регуляторные эффекты: находятся в области более 20 регуляторных мотивов ДНК, расположены в регионе модифицированных гистонов, маркирующих энхансеры и промоторы, регионе гиперчувствительности к ДНКазе 1 в более 30 различных культурах клеток, тканях и органах, патогенетически значимых для развития ПЭ.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Сидорова И.С. Решенные вопросы и нерешенные проблемы преэклампсии в России // Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. Т. 5, N 2. С. 4-9. DOI: 10.17116/rosakush20151524-9
2. Акушерские и перинатальные осложнения у юных первородящих / В.Е. Радзинский [и др.] // Доктор.Ру. 2019. N 7(162). С. 6-11. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-6-11
3. Association between the estrogen receptor α gene polymorphisms rs2234693 and rs9340799 and severe and mild pre-eclampsia: a meta-analysis / G. Zhao [et al.] // Biosci Rep. 2019. Vol. 39(2). P. BSR20181548. DOI:10.1042/BSR20181548
4. Роль преэклампсии в исходах беременности: взгляд неонатолога / Л.А. Тимофеева [и др.] // Акушерство и гинекология. 2019. N 4. С. 73-8. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.73-78>
5. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology / T. Chaiworapongsa [et al.] // Nat Rev Nephrol. 2014;10(8):466-480. DOI: 10.1038/nrneph.2014.102
6. Association of pre-eclampsia risk with maternal levels of folate, homocysteine and vitamin B12 in Colombia: A case-control study / N.C. Serrano [et al.] // PLoS One. 2018;13(12):e0208137. DOI: 10.1371/journal.pone.0208137
7. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Обоснование современной концепции развития преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2019. N 4. С. 26-33. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.26-33>
8. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia in Ghanaian women / K. Adu-Bonsaffoh [et al.] // BMC Physiol. 2017. Vol. 17(1). P. 5. DOI: 10.1186/s12899-017-0029-4
9. Фролова Н.И., Белокрыницкая Т.Е., Колмакова К.А. Молекулярные маркеры и эпигенетические факторы риска преэклампсии в эпоху предиктивной медицины // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019. Т. 18, N 4. С. 95-103. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-95-103
10. Zhao L., Bracken M.B., DeWan A.T. Genome-wide association study of pre-eclampsia detects novel maternal single nucleotide polymorphisms and copy-number variants in subsets of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study cohort // Ann Hum Genet. 2013. Vol. 77(4). P. 277-287. DOI: 10.1111/ahg.12021
11. Сереброва 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. Т. 4, N 3. С. 38-48. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-4.
12. Роль полиморфизма регуляторных регионов гена *VEGF-A* в предрасположенности к развитию преэклампсии / Л.В. Акуленко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. Т. 17, N 1. С. 22-6. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-1-22-26

13. Генетические предикторы преэклампсии / С.Г. Цахилова [и др.] // Проблемы репродукции. 2017. Т. 23, N 1. С. 110-114. DOI: 10.17116/repro2017231110-114

14. Genome-wide association scan identifies a risk locus for preeclampsia on 2q14, near the inhibin, beta B gene / M.P. Johnson [et al.] // PLoS One. 2012. Vol. 7(3). P. e33666. DOI: 10.1371/journal.pone.0033666

15. Plant T.M. The hypothalamo-pituitary-gonadal axis // The Journal of endocrinology. 2015. Vol. 226(2). P. T41-T54. DOI: 10.1530/JOE-15-0113

16. Genome-wide association studies and epistasis analyses of candidate genes related to age at menarche and age at natural menopause in a Korean population / J.A. Pyun [et al.] // Menopause. 2014. Vol. 21(5). P. 522-9. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182a433f7

17. Полиморфизм гена *ESR1* ассоциирован с возрастом менархе у женщин России / И.В. Пономаренко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019. Т. 18, N 5. С. 29-34. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-5-29-34

18. Association of Estrogen Receptor 1 Genetic Polymorphisms with Recurrent Spontaneous Abortion Risk / X.Q. Yin [et al.] // Chin Med J (Engl). 2018. Vol. 131(15). P. 1857-1865. DOI: 10.4103/0366-6999.237412

19. Polymorphism analysis in estrogen receptors alpha and beta genes and their association with infertile population in Pakistan / S. Liaqat [et al.] // EXCLI J. 2015. N 14. P. 1085-1094. DOI: 10.17179/excli2015-559

20. Genetic polymorphisms of estrogen receptor genes are associated with breast cancer susceptibility in Chinese women / Z. Dai [et al.] // Cancer Cell Int. 2019. N 19. P. 11. DOI: 10.1186/s12935-019-0727-z

21. Variant Alleles of the *ESR1*, *PPARG*, *HMGA2*, and *MTHFR* Genes Are Associated With Polycystic Ovary Syndrome Risk in a Chinese Population: A Case-Control Study / X. Jiao [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). 2018. N 9. P. 504. DOI: 10.3389/fendo.2018.00504

22. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Полиморфные локусы гена *LHCGR*, ассоциированные с развитием миомы матки // Акушерство и гинекология. 2018. N 10. С. 86-91. DOI: 10.18565/aig.2018.10.86-91

23. Genetic factors of hystero myoma / I.V. Krivoshei [et al.] // Research Journal of Medical Sciences. 2015. Vol. 9(4). P. 182-185. DOI: 10.36478/rjmsci.2015.182.185

24. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes / M.I. Churnosov [et al.] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2014. Vol. 5(6). P. 1344-1347.

25. Изучение роли индекса массы тела в характере ассоциаций генетических полиморфизмов вазоактивных гормонов с показателями артериального давления у женщин в конце беременности / Е.А. Решетников [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2011. N 4(99). С. 153-159.

26. Bioinformatic analysis of the liability to the hyperplastic processes of the uterus / I.V. Krivoshei [et al.] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2015. Vol. 6(5). С. 1563-1566.

27. Полиморфный локус *rs314276* гена *LIN28B* ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России / И.В. Пономаренко [и др.] // Акушерство и гинекология. 2019. N 2. С. 98-104. DOI: 10.18565/aig.2019.2.98-104

28. Ассоциации генетического полиморфизма ангиотензин-конвертирующего фермента с показателями артериального давления у беременных в зависимости от индекса массы тела / Е.А. Решетникова [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2016. N 19(240). С. 89-95.

References

1. Sidorova IS. [Solutions and unsolved problems of preeclampsia in Russia]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2015;5(2):4-9. Russian. DOI: 10.17116/rosakush20151524-9

2. Radzinsky VE, Khamoshina MB, Chakchurina IA, et al. [Obstetrical and Perinatal Complications in Young Primiparas]. Doctor.Ru. 2019;7(162):6-11. Russian. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-6-11

3. Zhao G, Cai Y, Liu J, et al. Association between the estrogen receptor α gene polymorphisms *rs2234693* and *rs9340799* and severe and mild pre-eclampsia: a meta-analysis. Biosci Rep. 2019;39(2):BSR20181548. DOI:10.1042/BSR20181548

4. Timofeeva LA, Karavaeva AL, Zubkov V, et al. [The role of preeclampsia in pregnancy outcomes: the view of a neonatologist]. Akusherstvo i ginekologiya. 2019;4:73-8. Rus-

- sian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.73-78>
5. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, et al. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(8):466-480. DOI: 10.1038/nrneph.2014.102
 6. Serrano NC, Quintero-Lesmes DC, Becerra-Bayona S, et al. Association of pre-eclampsia risk with maternal levels of folate, homocysteine and vitamin B12 in Colombia: A case-control study. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208137. DOI: 10.1371/journal.pone.0208137
 7. Sidorova IS, Nikitina NA. [Justification of the modern concept of the development of preeclampsia]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019;4:26-33. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.26-33>
 8. Adu-Bonsaffoh K, Antwi DA, Gyan B, et al. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia in Ghanaian women. *BMC Physiol.* 2017;17(1):5. DOI: 10.1186/s12899-017-0029-4
 9. Frolova NI, Belokrinitskaya TE, Kolmakova KA. [Molecular markers and epigenetic risk factors for preeclampsia in the era of predictive medicine]. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2019;8(4):95-103. Russian. DOI: 10.20953 / 1726-1678-2019-4-95-103
 10. Zhao L, Bracken MB, DeWan AT. Genome-wide association study of pre-eclampsia detects novel maternal single nucleotide polymorphisms and copy-number variants in subsets of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study cohort. *Ann Hum Genet.* 2013;77(4):277-287. DOI:10.1111/ahg.12021
 11. Serebrova VN, Trifonova EA, Stepanov VA. [Evolutionary-genetic analysis of the role of regulatory regions in CORO2A gene in the development of hereditary predisposition to preeclampsia in Russians and Yakuts]. *Research Results in Biomedicine.* 2018;4(3):38-48. Russian. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-4
 12. Akulenko LV, Kuznetsov VM, Tsakhilova SG, et al. [The role of VEGF-A gene regulatory region polymorphism in predisposition to the development of preeclampsia]. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2018;17(1):22-6. Russian. DOI: 10.20953 / 1726-1678-2018-1-22-26
 13. Tsakhilova SG, Akulenko LV, Kuznetsov VM, et al. [Genetic predictors of preeclampsia]. *Reproduction problems.* 2017;23(1):110-114. Russian. DOI: 10.17116 / repro2017231110-114
 14. Johnson MP, Brennecke SP, East CE, et al. Genome-wide association scan identifies a risk locus for preeclampsia on 2q14, near the inhibin, beta B gene. *PLoS One.* 2012;7(3):e33666. DOI: 10.1371/journal.pone.0033666
 15. Plant TM. The hypothalamo-pituitary-gonadal axis. *The Journal of endocrinology.* 2015;226(2):T41-T54. DOI: 10.1530/JOE-15-0113
 16. Pyun JA, Kim S, Cho NH, et al. Genome-wide association studies and epistasis analyses of candidate genes related to age at menarche and age at natural menopause in a Korean population. *Menopause.* 2014 May;21(5):522-9. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182a433f7
 17. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, et al. [ESR1 gene polymorphism is associated with menarche age in Russian women]. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2019;18(5):29-34. Russian. DOI: 10.20953 / 1726-1678-2019-5-29-34
 18. Yin XQ, Ju HM, Guo Q, et al. Association of Estrogen Receptor 1 Genetic Polymorphisms with Recurrent Spontaneous Abortion Risk. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(15):1857-1865. DOI: 10.4103/0366-6999.237412
 19. Liaqat S, Hasnain S, Muzammil S, et al. Polymorphism analysis in estrogen receptors alpha and beta genes and their association with infertile population in Pakistan. *EXCLI J.* 2015;14:1085-1094. DOI: 10.17179/excli2015-559
 20. Dai Z, Tian T, Wang M, et al. Genetic polymorphisms of estrogen receptor genes are associated with breast cancer susceptibility in Chinese women. *Cancer Cell Int.* 2019;19:11. DOI: 10.1186/s12935-019-0727-z
 21. Jiao X, Chen W, Zhang J, et al. Variant Alleles of the *ESR1*, *PPARG*, *HMG2*, and *MTHFR* Genes Are Associated With Polycystic Ovary Syndrome Risk in a Chinese Population: A Case-Control Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:504. DOI: 10.3389/fendo.2018.00504
 22. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. [Polymorphic loci of the LHCGR gene associated with the development of uterine fibroids]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018;10:86-91. Russian. DOI: 10.18565 / aig.2018.10.86-91
 23. Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, et al. Genetic factors of hysteroscopy. *Research Journal of Medical Sciences.* 2015;9(4):182-185. DOI: 10.36478/rjmsci.2015.182.185
 24. Churnosov MI, Altuchova OB, Demakova NA, et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. *Research Journal of*

Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2014;5(6):1344-1347.

25. Reshetnikov EA, Akulova LYu, Dobrodromova IS, et al. [Study of the role of body mass index in the nature of associations of genetic polymorphisms of vasoactive hormones with blood pressure in women at the end of pregnancy]. Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. 2011;4(99):153-159. Russian.

26. Krivoshei IV, Altuchova OB, Polonikov AV, et al. 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.

27. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, et al. [The polymorphic locus rs314276 of the LIN28B gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia]. Akusherstvo i ginekologiya. 2019;2:98-104. Russian. DOI: 10.18565/aig.2019.2.98-104

28. Reshetnikov EA, Akulova LYu, Orlova VS, et al. [Associations of genetic polymorphism of angiotensin-converting enzyme with indicators

of blood pressure in pregnant women, depending on body mass index]. Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. 2016;19(240):89-95. Russian.

Информация об авторе

Олег Васильевич Головченко, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: gol.doc@mail.ru.

Information about the author

Oleg V. Golovchenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Belgorod State National Research University, E-mail: gol.doc@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 11 июня 2019 г.
Receipt date 2019 June 11.

Статья принята к публикации 6 сентября 2019 г.
Accepted for publication 2019 September 6.