



DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-4-0-4

УДК 575.822

Особенности межлокусных взаимодействий при формировании изолированных и сочетанных осложнений беременности

О.В. Головченко 

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

Резюме

Актуальность: Осложнения беременности имеют высокую распространенность и важное медико-социальное значение. В их формирование вовлечены генетические факторы. **Цель исследования:** Изучить особенности межлокусных взаимодействий при формировании изолированных и сочетанных осложнений беременности. **Материалы и методы:** Выборка для исследования составила 786 беременных из которых 462 женщины были с различными осложнениями беременности (изолированная ПЭ (n=190); 2) изолированная ЗПП (n=196); 3) сочетание ПЭ и ЗПП (n=76)) и 324 женщины с физиологическим течением беременности. Проведено генотипирование 13 полиморфных локусов генов факторов роста и их рецепторов (rs4444903 *EGF*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR2*, rs6214 *IGF1*, rs1800469 *TGFβ1*), генов рецепторов эстрогенов и прогестерона (rs2234693 *ESR1*, rs9340799 *ESR1*, rs3798577 *ESR1*, rs484389 *PGR*, rs1042838 *PGR*), генов наследственных тромбофилий (rs1126643 *ITGA2*, rs5918 *ITGB3* и rs5985 *F13A1*). Взаимодействие полиморфных локусов, ассоциированных с изучаемыми осложнениями беременности, визуализацию и определение характера (синергизм, независимый эффект, антагонизм) и силы (доля вклада в энтропию признака) данных взаимодействий, изучали методами MB-MDR и MDR. **Результаты:** Риск развития изолированной ЗПП определяется тремя моделями межлокусных взаимодействий 5 полиморфизмов: rs4444903 *EGF*, rs6214 *IGF1*, rs2234693 *ESR1*, rs484389 *PGR* и rs5985 *F13A1* с наиболее выраженными эффектами полиморфного локуса rs6214 *IGF1*. Подверженность к изолированной ПЭ определяется межлокусными взаимодействиями пяти локусов: rs4444903 *EGF*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR2*, rs2234693 *ESR1*, rs9340799 *ESR1* ключевую роль в которых играет двухлокусное взаимодействие rs9340799 *ESR1*xrs2234693 *ESR1* (входит в состав всех 3-х моделей). Формирование сочетания ЗПП и ПЭ ассоциировано с двумя моделями межгенных взаимодействий 4 полиморфизмов: rs2234693 *ESR1*, rs9340799 *ESR1*, rs484389 *PGR*, rs5918 *ITGB3*. Три рисковые комбинации генотипов, показали наибольший уровень статистической значимости ассоциаций ($p < 0,005$) с осложнениями беременности: TT-rs2234693 *ESR1*xGA-rs6214 *IGF1* – изолированная ЗПП ($\beta = 1,86$, $p = 0,003$); AA-rs9340799 *ESR1*xTT-rs2234693 *ESR1* – изолированная ПЭ ($\beta = 2,45$, $p = 0,0009$) и сочетание ПЭ и ЗПП ($\beta = 2,38$, $p = 0,002$). **Заключение:** Риск развития осложнений беременности в значительной степени определяется генетической комбинаторикой трех полиморфных локусов rs2234693 *ESR1*, rs9340799 *ESR1*, rs6214 *IGF1*.

Ключевые слова: полиморфизм; ассоциации; SNP×SNP взаимодействия; преэклампсия, задержка роста плода

Для цитирования: Головченко ОВ. Особенности межлокусных взаимодействий при формировании изолированных и сочетанных осложнений беременности. Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(4):532-552. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-4-0-4

Characteristics of inter-locus interactions in the development of isolated and combined complications of pregnancy

Oleg V. Golovchenko 

Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
Corresponding author: Oleg V. Golovchenko (gol.doc@mail.ru)

Abstract

Background: Pregnancy complications have a high prevalence and important medical and social implications. Genetic factors are involved in their development. **The aim of the study:** To study the characteristics of interlocus interactions in the formation of isolated and combined pregnancy complications. **Materials and methods:** The sample for the study consisted of 786 pregnant women, including 462 women with various pregnancy complications (isolated preeclampsia (PE) (n=190); 2) isolated fetal growth retardation (FGR) (n=196); 3) a combination of PE and FGR (n=76)) and 324 women with a physiological course of pregnancy. Genotyping was performed for 13 polymorphic loci of growth factor genes and their receptors (rs4444903 *EGF*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR2*, rs6214 *IGF1*, rs1800469 *TGFβ1*), estrogen and progesterone receptor genes (rs2234693 *ESR1*, rs9340799 *ESR1*, rs3798577 *ESR1*, rs484389 *PGR*, rs1042838 *PGR*) and hereditary thrombophilia genes (rs1126643 *ITGA2*, rs5918 *ITGB3* and rs5985 *F13A1*). The interaction of polymorphic loci associated with the studied pregnancy complications, visualization and determination of the nature (synergism, independent effect, antagonism) and strength (proportion of contribution to the entropy of the trait) of these interactions were studied using MB-MDR and MDR methods. **Results:** The risk of developing isolated FGR is determined by three models of interlocus interactions of 5 polymorphisms: rs4444903 *EGF*, rs6214 *IGF1*, rs2234693 *ESR1*, rs484389 *PGR* and rs5985 *F13A1* with the most pronounced effects of the polymorphic locus rs6214 *IGF1*. Susceptibility to isolated PE is determined by the interlocus interactions of five loci: rs4444903 *EGF*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR2*, rs2234693 *ESR1*, rs9340799 *ESR1*, in which the two-locus interaction rs9340799 *ESR1*×rs2234693 *ESR1* plays a key role (it is part of all 3 models). The formation of a combination of FGR and PE is associated with two models of intergenic interactions of 4 polymorphisms: rs2234693 *ESR1*, rs9340799 *ESR1*, rs484389 *PGR*, rs5918 *ITGB3*. Three high-risk genotype combinations of genotypes showed the highest level of statistical significance of associations ($p < 0.005$) with pregnancy complications: TT-rs2234693 *ESR1*×GA-rs6214 *IGF1* – isolated FGR ($\beta = 1.86$, $p = 0.003$); AA-rs9340799 *ESR1*×TT-rs2234693 *ESR1* – isolated PE ($\beta = 2.45$, $p = 0.0009$) and the combination of PE and FGR ($\beta = 2.38$, $p = 0.002$). **Conclusion:** The risk of pregnancy complications is largely determined by the genetic combinatorics of the three polymorphic loci rs2234693 *ESR1*, rs9340799 *ESR1*, rs6214 *IGF1*.

Keywords: polymorphism; associations; SNP×SNP interactions; pre-eclampsia; fetal growth retardation

For citation: Golovchenko OV. Features of interlocus interactions in the formation of isolated and combined pregnancy complications. Research Results in Biomedicine. 2024;10(4):532-552. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-4-0-4

Введение. Осложнения беременности (преэклампсия (ПЭ), плацентарная недостаточность (ПН), задержка роста плода (ЗРП)) продолжают оставаться одной из нерешенных научно-практических проблем в мировом акушерстве [1-8]. ПЭ осложняет 2–8% беременностей во всем мире [3, 4]. По данным официальной статистики в настоящее время (2020-2022 гг) в РФ ПЭ регистрируется у 7,6-7,9% беременных и за последние годы встречаемость ПЭ среди беременных РФ несколько возросла с 84,2 на 1000 родов в 2020 г до 85,2 на 1000 родов в 2022 г [9]. В структуре осложнений беременности значимое место занимает задержка роста плода (ЗРП) [7, 8]. Среди всех беременностей встречаемость ЗРП может достигать 8-10% [7, 10].

Анализ современной литературы свидетельствует о том, что ПЭ и ЗРП являются мультифакторными заболеваниями. Роль генетических факторов в формировании как ПЭ [11-16] так и ЗРП [10, 17-20] не вызывают сомнения и является доказанной. Вместе с этим, результаты исследований, направленных на поиск генетических детерминант ПЭ, ЗРП часто не согласуются между собой и нередко противоречивы. Это определяют необходимость «дополнительных» исследований по этой теме (поиск генетических факторов риска возникновения ПЭ, ЗРП), особенно с учетом оценки сложных процессов межгенных взаимодействий, влияющих на предрасположенность к ПЭ и ЗРП. Уточнение генетических механизмов формирования ПЭ и ЗРП создаст необходимые предпосылки «генетического обоснования» профилактики ПЭ и ЗРП еще на этапе прегравидарной подготовки. Число фундаментальных научных работ в области молекулярно-генетических исследований осложнений беременности, которые нашли бы практическое применение в современном здравоохранении невелико и необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Цель исследования. Изучить особенности межлокусных взаимодействий при формировании изолированных и сочетанных осложнений беременности.

Материалы и методы исследования. Выборка, на которой выполнено настоящее исследование, составила 786 беременных: у 462 женщин были диагностированы различные осложнения беременности (ПЭ, ЗРП); 324 женщины имели физиологическое течение беременности. Критерием включения в группу с осложнениями беременности явилось наличие у женщины клинически подтвержденных ПЭ [16] и/или ЗРП [10]. Исследование проходило под обязательным контролем со стороны этического комитета НИУ БелГУ.

Из общего числа обследованных (786 беременных) были сформированы 4 группы для исследования: 1) изолированная ПЭ (n=190); 2) изолированная ЗРП (n=196); 3) сочетание ПЭ и ЗРП (n=76); 4) контрольная группа (n=324).

Объектом генетического исследования была ДНК, выделенная из периферической венозной крови. Оценка качества полученной ДНК и определение ее концентрации осуществлялись на спектрофотометре Termo Scientific «NanoDrop 2000с».

В молекулярно-генетическое исследование нами были включены отобранные с учетом определенных критериев полиморфные локусы трех групп генов-кандидатов – факторов роста и их рецепторов, рецепторов эстрогенов и прогестерона, факторов, участвующих в процессах коагуляции крови (факторы наследственных тромбофилий). При отборе полиморфных локусов генов-кандидатов учитывались следующие критерии: а) ассоциации с осложнениями беременности (ПЭ, ЗРП и др.) по данным ранее проведенных генетических ассоциативных исследований; б) значимый регуляторный

(эпигенетический) потенциал; в) ассоциации с экспрессией генов; г) частота полиморфного варианта не менее 5%.

Для оценки регуляторного потенциала рассматриваемых в работе полиморфных локусов, их связи с транскрипцией генов, а также распространенности полиморфных вариантов в различных популяциях и в том числе европейских, использовалась он-лайн база данных HaploReg (дата доступа: 15.01.2023

— <http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/>).

Для настоящего исследования (согласно выше обозначенных критериев) были отобраны 13 полиморфных локусов ряда генов, в том числе генов факторов роста и рецепторов факторов роста (rs833061 *VEGFA*, rs6214 *IGF1*, rs4444903 *EGF*, rs2981582 *FGFR2*, rs1800469 *TGFβ1*), генов рецепторов эстрогенов и прогестерона (rs2234693 *ESR1*, rs9340799 *ESR1*, rs3798577 *ESR1*, rs484389 *PGR*, rs1042838 *PGR*), генов наследственных тромбофилий (rs1126643 *ITGA2*, rs5918 *ITGB3* и rs5985 *F13A1*). Следует отметить, что все 13 включенных в исследование полиморфных локусов, имеют значимый регуляторный потенциал, в том числе три из них (rs1042838, rs5918 и rs5985) приводят к несинонимичным заменам аминокислот в кодируемых полипептидах (*F13A1*, *PGR*, *ITGB3*), 8 локусов имеют связи с генной экспрессией, 3 локуса (rs2981582, rs5985, rs1800469) по данным полногеномных исследований (GWAS) связаны с такими заболеваниями и признаками как конечная стадия гемокоагуляции, рак молочной железы и др.) и минорные аллели всех рассматриваемых полиморфизмов встречаются с частотой более 10% среди европейского населения.

В работе использовался амплификатор CFX-96-Real-Time System, тест системы/наборы для генотипирования SNP, изготовленные на базе Синтол (Москва) и Тест-Ген (Ульяновск). Исследование проведено на кафедре медико-биологических дисциплин НИУ БелГУ методом дискриминации аллелей по протоколам производителей с контро-

лем качества генотипирования (использовались положительные и отрицательные контрольные образцы) [21].

Все экспериментальные данные (распределение генотипов) оценивались на предмет их соответствия закону Харди-Вайнберга (HWE) [22]. При проведении этого анализа вводили поправку Бонферрони, где учитывали число анализируемых полиморфных локусов ($n=13$, $p_{\text{bonf}}=0,05/13=0,0038$). Таким образом, статистически значимым считали отклонение наблюдаемого распределения генотипов от теоретически ожидаемого при равновесии HWE при $p<0,0038$. Так же при проведении популяционно-генетического анализа нами выполнен расчет частот минорных аллелей по рассматриваемым полиморфизмам.

Взаимодействие полиморфных локусов, ассоциированных с изучаемыми осложнениями беременности, визуализацию и определение характера (синергизм/независимый эффект/антагонизм) и силы (вклад в энтропию признака/заболевания) данных взаимодействий, изучали методами MB-MDR и MDR [23]. По результатам проведенного анализа межлокусных взаимодействий (данное исследование выполнялось в программе MB-MDR среды R) отбирались наиболее значимые модели (характеризуются наибольшими значениями статистик Вальда) трех разных уровней - 2, 3 и 4 локусные взаимодействия. В качестве ковариат рассматривались количественные переменные – возраст беременной и индекс массы тела женщины до беременности. При этом проводилась коррекция на множественные сравнения – были выполнены пермутационные перестановки (осуществлялось 1000 пермутаций). Статистически значимыми считались различия на уровне $p_{\text{perm}}<0,05$. Пермутационное тестирование проводилось в программе MB-MDR в среде R.

Для полиморфных локусов rs9340799 и rs2234693, показавших наиболее выраженные ассоциации при межлокусных взаимодействиях с осложнениями беременности (изолированная ПЭ, сочетание ПЭ и ЗПИ) и SNPs, сильно сцепленных ($r^2\geq 0,6$) с ними проведен анализ функционального значения.

Для этого были использованы мировые онлайн ресурсы (базы данных) по функциональной геномике такие как *HaploReg*, *GTEportal*. Определение сильно сцепленных SNPs с изучаемыми нами полиморфными локусами проводилось в программе *HaploReg* (v4.1). Использовались оценки неравновесия по сцеплению между SNPs по европейской популяции из проекта 1000 Геномов при заданном пороговом значении $r^2 \geq 0,6$.

Результаты и их обсуждение. В начале данного исследования нами проведен популяционно-генетический анализ распределения рассматриваемых молекулярно-генетических маркеров и их соответствие ожидаемым параметрам при выполнении равновесия Харди-Вайнберга (HWE) во всех изучаемых 4 группах беременных с целью оценки качества генетических данных, полученных экспериментально. Соответствие между наблюдаемым и ожидаемым согласно HWE распределением генотипов свидетельствует о «корректности» проведенного экспериментального генетического исследования (полученные генетические данные можно использовать при анализе ассоциаций), тогда как выявленные несоответствия между наблюдаемым и ожидаемым согласно HWE распределением генотипов указывают на необходимость «дополнительных» исследований, которые бы подтвердили «корректность» проведенного экспериментального генетического исследования (проведение повторного генотипирования и др.). Данный «подготовительный этап» анализа первичных генетических данных является обязательным и позволяет избежать получение в результате ассоциативного анализа ложноположительных/ложноотрицательных результатов, что безусловно повышает качество проводимого нами генетико-эпидемиологического исследования.

Результаты проведенного популяционно-генетического анализа показали, что практически для всех рассмотренных нами SNPs во всех изучаемых группах беременных (изолированная ПЭ, изолированная ЗРП, сочетание ПЭ и ЗРП, контрольная группа) полученное нами в результате проведенного

молекулярно-генетического исследования эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии HWE. Для двух полиморфных локусов в двух группах беременных наблюдалось некоторое отклонение в наблюдаемом распределении генотипов в сравнении с ожидаемым согласно равновесия HWE: среди беременных с изолированной ПЭ по полиморфизму rs5985 гена *F13A1* зарегистрировано увеличение доли гомозигот и снижение соответственно доли гетерозиготных индивидуумов ($H_0=0,332$, $H_e=0,408$ $p=0,008$), а в группе беременных с изолированной ЗРП по полиморфному локусу rs4444903 гена *EGF*, наоборот, выявлено повышение удельного веса гетерозиготных индивидуумов и уменьшение доли гомозигот ($H_0=0,577$, $H_e=0,500$ $p=0,044$) в сравнении с ожидаемым распределением генотипов согласно равновесия HWE. Следует отметить, что включение в анализ поправки Бонферрони (введена для коррекции на множественные сравнения согласно количеству рассматриваемых полиморфных локусов ($n=13$, $p_{\text{bonf}}=0,05/13=0,0038$)) отклонения в распределении генотипов по двум вышеуказанным полиморфизмам (rs5985 гена *F13A1* и rs4444903 гена *EGF*) среди беременных с ПЭ и беременных с ЗРП оказались статистически не значимым ($p > 0,0038$) и следовательно, можно заключить, что все рассматриваемые нами полиморфные локусы во всех изучаемых 4 группах беременных прошли тест на соответствие HWE и могут быть использованы на дальнейших этапах нашей работы при изучении ассоциаций.

На следующем этапе работы мы провели анализ взаимодействий полиморфных локусов, с целью установления межгенных взаимодействий, определяющих подверженность к осложнениям беременности (изолированное ЗРП, изолированная ПЭ, сочетание ПЭ и ЗРП), а также определения конкретных комбинаций генотипов, связанных с риском развития различных осложнений беременности. Для этого мы использовали методы MB-MDR и MDR. Полученные результаты приведены в таблицах 1 и 2 и рисунках 1-3.

Таблица 1

Межгенные взаимодействия, ассоциированные с развитием осложнений беременности

Table 1

Intergenic interactions associated with the development of pregnancy complications

Перечень полиморфизмов, включенных в модели	Рисковые модели			Протективные модели			P	P _{perm}
	n	β	W	n	β	W		
Изолированная ЗРП								
2 локуса:rs2234693 <i>ESR1</i> xrs6214 <i>IGF1</i>	1	1,85	8,63	1	-1,03	3,17	0,003	0,018
3 локуса:rs484389 <i>PGR</i> xrs6214 <i>IGF1</i> xrs4444903 <i>EGF</i>	-	-	-	3	-2,23	11,89	0,0006	0,012
4 локуса:rs5985 <i>F13A1</i> xrs2234693 <i>ESR1</i> xrs484389 <i>PGR</i> xrs6214 <i>IGF1</i>	2	1,98	6,76	4	-1,89	19,02	0,00001	0,001
Изолированная ПЭ								
2 локуса:rs9340799 <i>ESR1</i> xrs2234693 <i>ESR1</i>	3	2,10	24,82	3	-1,27	21,57	0,0000006	<0,001
3 локуса:rs9340799 <i>ESR1</i> xrs2234693 <i>ESR1</i> xrs4444903 <i>EGF</i>	1	2,10	4,09	5	-1,26	19,66	0,000009	<0,001
4 локуса:rs9340799 <i>ESR1</i> xrs2234693 <i>ESR1</i> xrs2981582 <i>FGFR2</i> x rs833061 <i>VEGFA</i>	1	1,94	3,46	4	-1,85	25,03	0,0000006	<0,001
Сочетание ПЭ и ЗРП								
2 локуса:rs9340799 <i>ESR1</i> xrs2234693 <i>ESR1</i>	1	2,38	9,27	2	-1,11	7,24	0,002	0,033
3 локуса:rs5918 <i>ITGB3</i> xrs2234693 <i>ESR1</i> xrs484389 <i>PGR</i>	2	1,50	9,59	-	-	-	0,002	0,042

Примечание: результаты получены методом MB-MDR (проводилась коррекция на ковариаты); β – коэффициент логистической регрессии; W – статистики Вальда; P – уровень статистической значимости; P_{perm} – уровень статистической значимости после проведенного пермутационного тестирования.

Note: results obtained by MB-MDR method (correction for covariates was performed); β – logistic regression coefficient; W – Wald statistics; P – statistical significance level; P_{perm} – statistical significance level after permutation testing performed.

Согласно полученных нами данных, риск развития изолированной ЗПП определяется тремя моделями межлокусных взаимодействий ($0,001 \leq p_{perm} \leq 0,018$) 5 полиморфизмов: rs4444903 *EGF*, rs6214 *IGF1*, rs2234693 *ESR1*, rs484389 *PGR* и rs5985 *F13A1* (Табл. 1). При этом полиморфный локус rs6214 *IGF1* играет ключевую роль в этих моделях – он входит в состав всех 3-х моделей, определяющих риск развития изолированной ЗПП.

Так же, парное межлокусное взаимодействие rs2234693 *ESR1*xrs6214 *IGF1* является основой 2-х из 3-х моделей, вовлеченных в формирование изолированной ЗПП. Нами установлены (в рамках вышеуказанных моделей) 3 «протективные» комбинации генотипов (показатели $\beta = -1,22 - -2,39$) и одна «рисковая» двухлокусная комбинация – TT-rs2234693 *ESR1*xGA-rs6214 *IGF1* ($\beta = 1,86$), влияющих на формирование изолированной ЗПП (Табл. 2).

Таблица 2

Данные о распределении комбинаций генотипов, ассоциированных с развитием осложнений беременности

Table 2

Data on the distribution of genotype combinations associated with the development of pregnancy complications

Генотипическая комбинация	Частота комбинации, % (n)		β	P	Эффект
	осложн. беремен.	контроль			
Изолированная ЗПП					
TT-rs2234693 <i>ESR1</i>xGA-rs6214 <i>IGF1</i>	16,33 (32)	11,42 (37)	1,86	0,003	рисковый
TC-rs484389 <i>PGR</i> xGG-rs6214 <i>IGF1</i> xAG-rs4444903 <i>EGF</i>	1,53 (3)	3,39 (11)	-2,32	0,031	протективный
GG-rs5985 <i>F13A1</i> xCT-rs2234693 <i>ESR1</i> xTC-rs484389 <i>PGR</i> xGG-rs6214 <i>IGF1</i>	2,55 (5)	3,39 (11)	-2,39	0,027	протективный
GG-rs5985 <i>F13A1</i> xCT-rs2234693 <i>ESR1</i> xTC-rs484389 <i>PGR</i> xGA-rs6214 <i>IGF1</i>	3,06 (6)	7,41 (24)	-1,22	0,048	протективный
Изолированная ПЭ					
AA-rs9340799 <i>ESR1</i> xCC-rs2234693 <i>ESR1</i>	2,63 (5)	5,86 (19)	-1,89	0,0005	протективный
AA-rs9340799 <i>ESR1</i>xTT-rs2234693 <i>ESR1</i>	21,05 (40)	14,81 (48)	2,45	0,0009	рисковый
GG-rs9340799 <i>ESR1</i> xTT-rs2234693 <i>ESR1</i>	0,52 (1)	1,85 (6)	-2,66	0,014	протективный
AA-rs9340799 <i>ESR1</i> xCC-rs2234693 <i>ESR1</i> xAG-rs4444903 <i>EGF</i>	1,05 (2)	1,85 (6)	-1,83	0,031	протективный
AA-rs9340799 <i>ESR1</i>xTT-rs2234693 <i>ESR1</i>xAG-rs4444903 <i>EGF</i>	8,95 (17)	8,33 (27)	2,10	0,043	рисковый
AG-rs9340799 <i>ESR1</i> xCT-rs2234693 <i>ESR1</i> xCC-rs2981582 <i>FGFR2</i> xCC-rs833061 <i>VEGFA</i>	1,05 (2)	5,56 (18)	-1,97	0,017	протективный
AA-rs9340799 <i>ESR1</i> xCC-rs2234693 <i>ESR1</i> xCT-rs2981582 <i>FGFR2</i> xCT-rs833061 <i>VEGFA</i>	0,52 (1)	2,78 (9)	-2,92	0,006	протективный
Сочетание ПЭ и ЗПП					
AA-rs9340799 <i>ESR1</i>xTT-rs2234693 <i>ESR1</i>	19,74 (15)	14,81 (48)	2,38	0,002	рисковый
TT-rs5918 <i>ITGB3</i>xTT-rs2234693 <i>ESR1</i>xTC-rs484389 <i>PGR</i>	13,16 (10)	4,01 (13)	1,93	0,016	рисковый

Примечание: результаты получены методом MB-MDR (проводилась коррекция на ковариаты); β – коэффициент логистической регрессии; P – уровень значимости; комбинации генотипов рисковой направленности выделены жирным.

Note: results obtained by MB-MDR method (correction for covariates was performed); β – logistic regression coefficient; P – significance level; combinations of risky genotypes are highlighted in bold.

Развитие изолированной ПЭ так же связано с тремя наиболее значимыми моделями межгенных взаимодействий ($p_{perm} \leq 0,001$), первостепенное значение в которых (входит в состав всех 3-х моделей) имеет двухлокусное взаимодействие rs9340799 *ESR1*xrs2234693 *ESR1* (Табл. 1). В целом подверженность к изолированной ПЭ определяется межлокусными взаимодействиями пяти локусов: rs4444903 *EGF*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR2*, rs2234693 *ESR1*, rs9340799 *ESR1*. С развитием изолированной ПЭ ассоциированы 5 комбинаций генотипов протективной направленности ($\beta = -1,83 - 2,92$) и две комбинации рисковей направленности – AA-rs9340799 *ESR1*xTT-rs2234693 *ESR1* ($\beta = 2,45$) и AA-rs9340799 *ESR1*xTT-rs2234693 *ESR1*xAG-rs4444903 *EGF* ($\beta = 2,10$) (Табл. 2).

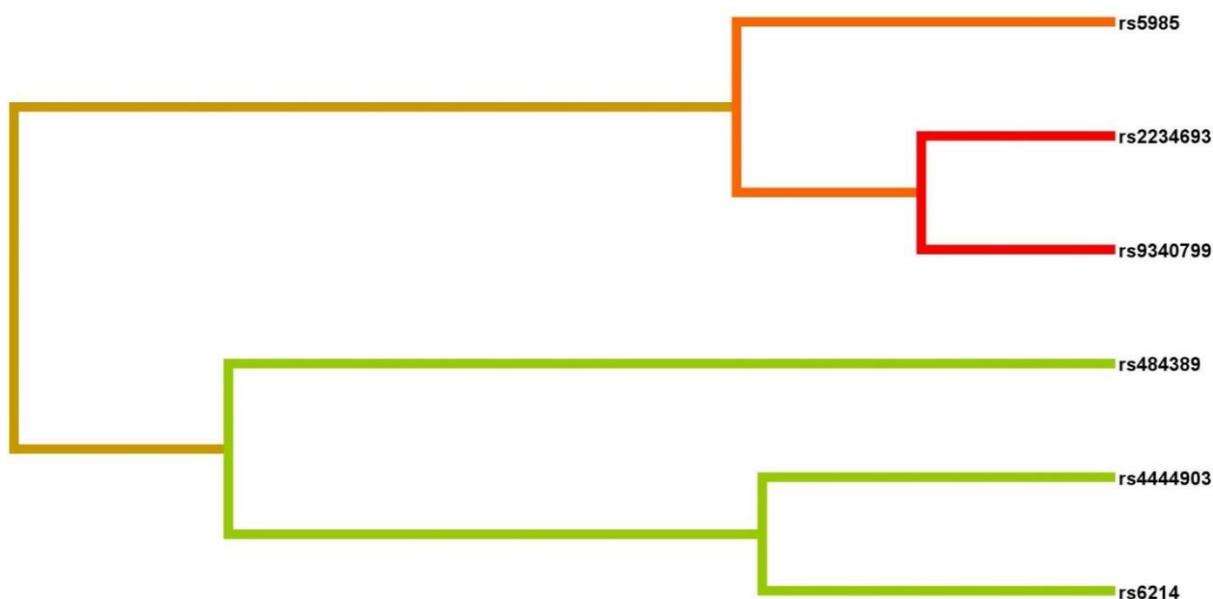
Формирование сочетания ЗПП и ПЭ ассоциировано с двумя моделями межгенных взаимодействий ($0,033 \leq p_{perm} \leq 0,042$) в которых «задействовано» 4 полиморфизма: rs2234693 *ESR1*, rs9340799 *ESR1*, rs484389 *PGR*, rs5918 *ITGB3* (Табл. 1). Две комбинации генотипов, показавших статистически значимые ассоциации с развитием сочетания ЗПП и ПЭ - AA-rs9340799 *ESR1*xTT-rs2234693 *ESR1* и TT-rs5918 *ITGB3*xTT-rs2234693 *ESR1*xTC-rs484389 *PGR*, оказывают рисковое влияние на возникновение данного осложнения беременности ($\beta = 2,38$ и $\beta = 1,93$ соответственно) (Табл. 2).

Важно подчеркнуть, что комбинация генотипов AA-rs9340799 *ESR1*xTT-rs2234693 *ESR1* в рамках двухлокусного взаимодействия rs9340799 *ESR1*xrs2234693 *ESR1* является рисковей как для формирования изолированной ПЭ ($\beta = 2,45$), так и для развития сочетания ПЭ и ЗПП ($\beta = 2,38$), что может указывать на универсальное значение этой комбинации генотипов в развитии ПЭ в целом. Около 20-21% женщин с данными осложнениями беременности имеют эту генотипическую комбинацию,

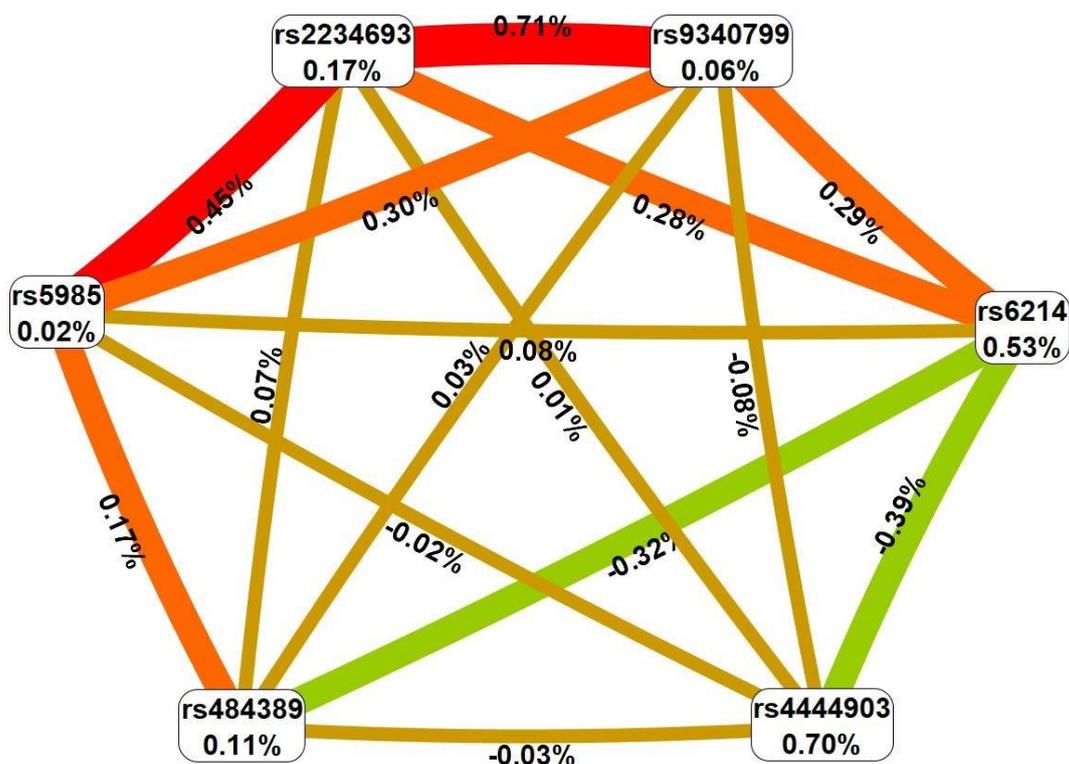
тогда как в контрольной группе процент таких женщин не достигает уровня 15%.

Для изучения силы и направленности межлокусных взаимодействий, определяющих подверженность к изолированным и сочетанным осложнениям беременности мы построили дендрограммы и графы для соответствующих локусов. Итак, в формировании изолированной ЗПП (самостоятельно, в составе гаплотипов (ранее полученные данные [24, 25] и межлокусных взаимодействий (данные настоящего исследования)) согласно полученных нами данных вовлечены 6 локусов – rs4444903 *EGF*, rs6214 *IGF1*, rs2234693 *ESR1*, rs9340799 *ESR1*, rs484389 *PGR* и rs5985 *F13A1* (дендрограмма и граф взаимодействия этих локусов представлены на рис. 1). Нами обнаружены выраженные эпистатические взаимодействия синергетической направленности (на дендрограмме и графе линии, их соединяющие окрашены в красный цвет) между rs2234693 *ESR1* и rs9340799 *ESR1* (вклад в энтропию признака – 0,71%), rs2234693 *ESR1* и rs5985 *F13A1* (вклад в энтропию признака – 0,45%).

В развитие изолированной ПЭ, как показали результаты нашей работы, вовлечены так же 6 локусов - rs4444903 *EGF*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR2*, rs2234693 *ESR1*, rs9340799 *ESR1*, rs1042838 *PGR* (данные настоящего исследования и ранее полученные результаты [26]) (дендрограмма и граф взаимодействия этих локусов представлены на рисунке 2). Наиболее значимые (имеют наибольшие значения показателей энтропии) синергетические взаимодействия (на дендрограмме и графе линии, их соединяющие окрашены в красный цвет) при формировании изолированной ПЭ нами зарегистрированы для двух пар локусов - rs2234693 *ESR1* и rs9340799 *ESR1* (вклад в энтропию признака – 0,97%), rs1042838 *PGR* и rs4444903 *EGF* (вклад в энтропию признака – 0,90%).



А



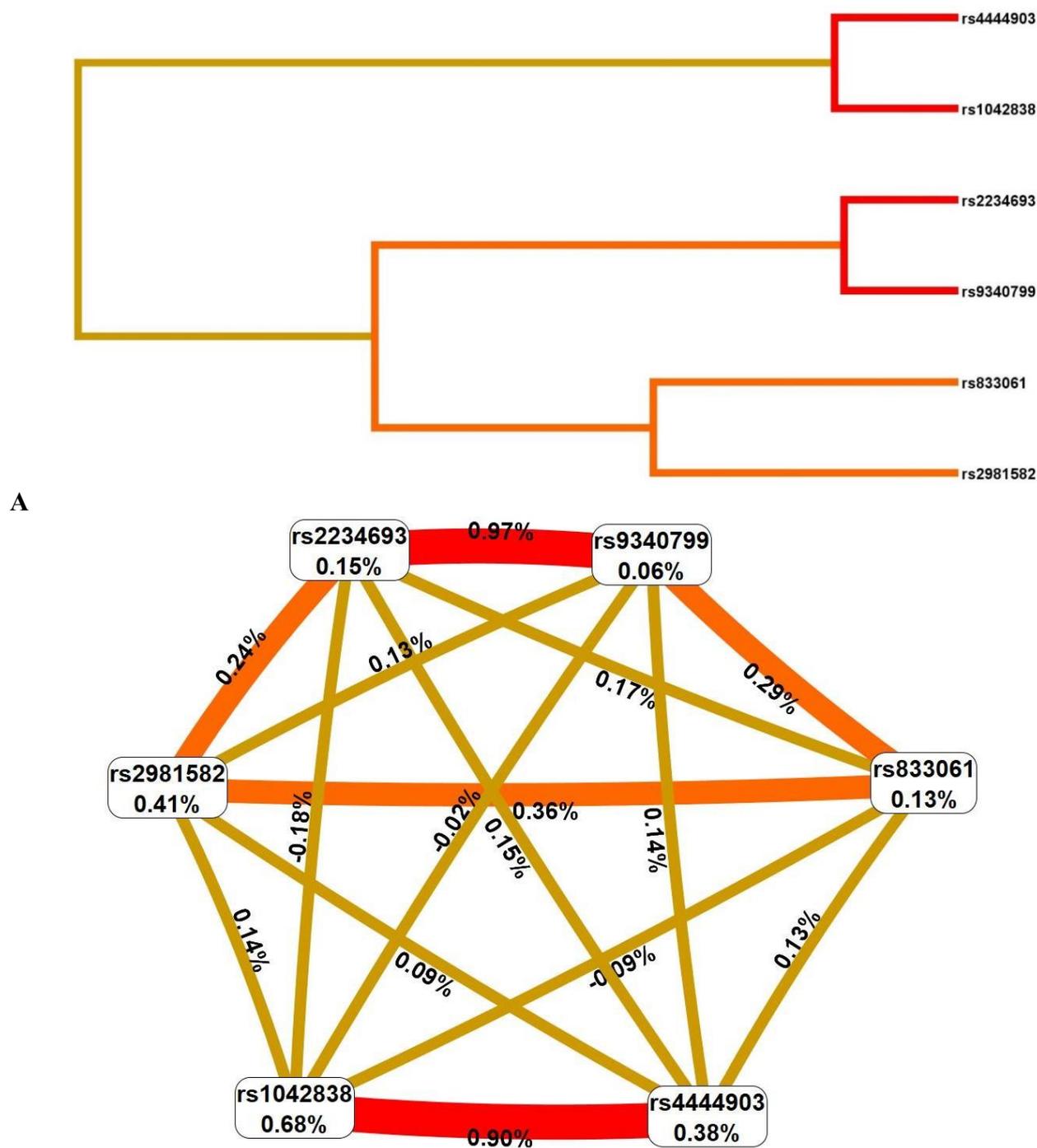
Б

Рис. 1. Дендрограмма (А) и граф (Б) взаимодействий полиморфных локусов, показавших значимые ассоциации с изолированной ЗРП (получены методом MDR)

Примечание: граф характеризует силу и направленность влияния полиморфных локусов и их сочетаний на развитие изолированной ЗРП (% энтропии). При обозначении полиморфизма указан rs SNP. Красный и оранжевый цвет линии указывают на выраженный и умеренный синергизм, коричневый – независимый эффект, зеленый и синий – умеренный и выраженный антагонизм соответственно.

Fig. 1. Dendrogram (A) and graph (B) of interactions of polymorphic loci showing significant associations with isolated PD (obtained by MDR method)

Note: the graph characterises the strength and directionality of the influence of polymorphic loci and their combinations on the development of isolated PRA (% entropy). When denoting polymorphism, rs SNP is indicated. Red and orange line colour indicate pronounced and moderate synergism, brown - independent effect, green and blue – moderate and pronounced antagonism, respectively.

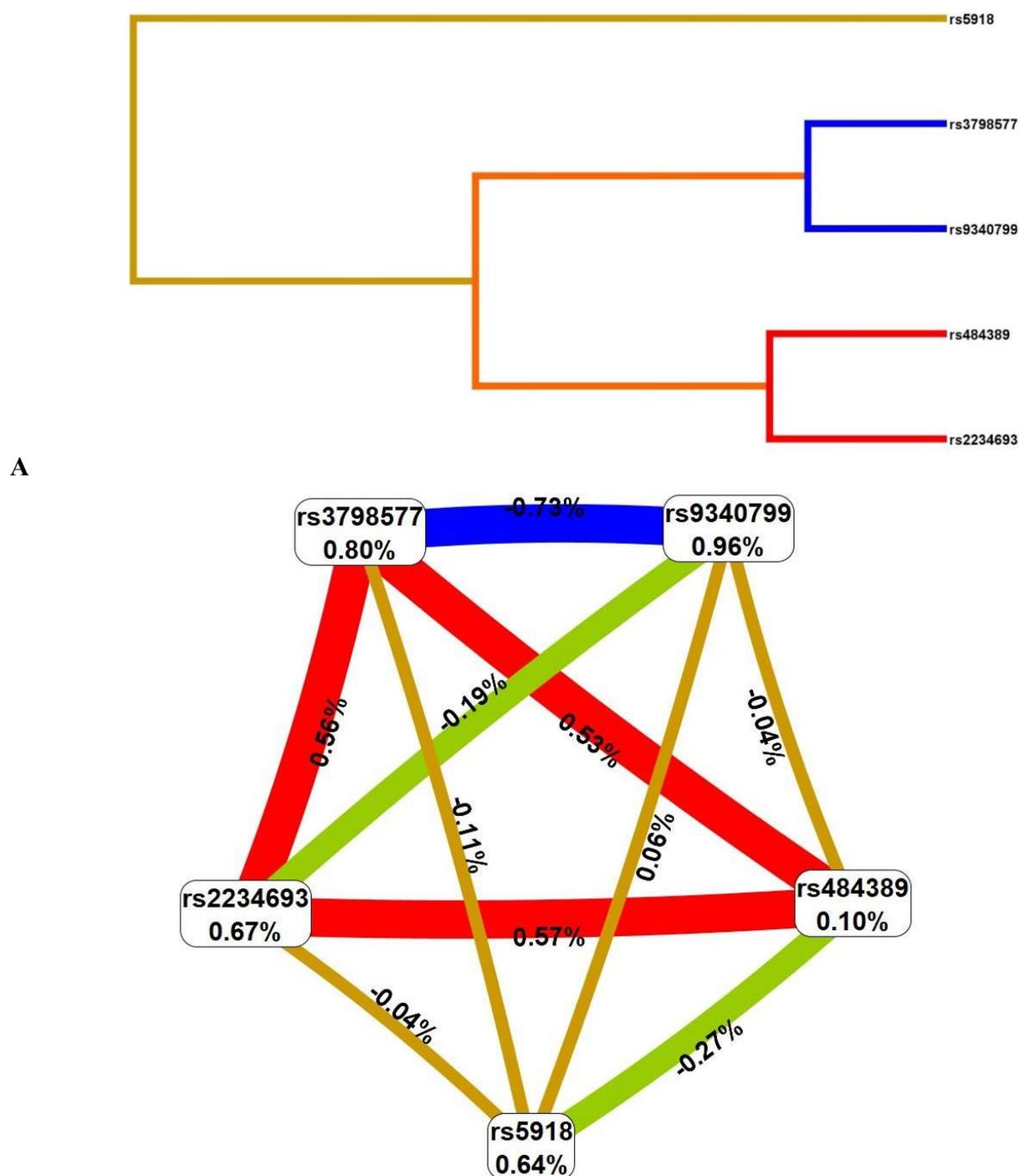


Б
Рис. 2. Дендрограмма (А) и граф (Б) взаимодействий полиморфных локусов, показавших значимые ассоциации с изолированной ПЭ (получены методом MDR)

Примечание: граф характеризует силу и направленность влияния полиморфных локусов и их сочетаний на развитие изолированной ЗРП (% энтропии). При обозначении полиморфизма указан rs SNP. Красный и оранжевый цвет линии указывают на выраженный и умеренный синергизм, коричневый – независимый эффект, зеленый и синий – умеренный и выраженный антагонизм соответственно.

Fig. 2. Dendrogram (A) and graph (B) of interactions of polymorphic loci showing significant associations with isolated PE (obtained by MDR method)

Note: the graph characterises the strength and directionality of the influence of polymorphic loci and their combinations on the development of isolated PRA (% entropy). When denoting polymorphism, rs SNP is indicated. Red and orange line colour indicate pronounced and moderate synergism, brown – independent effect, green and blue – moderate and pronounced antagonism, respectively.



Б

Рис. 3. Дендрограмма (А) и граф (Б) взаимодействий полиморфных локусов, показавших значимые ассоциации с сочетанием ЗРП и ПЭ (получены методом MDR)

Примечание: граф характеризует силу и направленность влияния полиморфных локусов и их сочетаний на развитие изолированной ЗРП (% энтропии). При обозначении полиморфизма указан rs SNP. Красный и оранжевый цвет линии указывают на выраженный и умеренный синергизм, коричневый – независимый эффект, зеленый и синий – умеренный и выраженный антагонизм соответственно.

Fig. 3. Dendrogram (A) and graph (B) of interactions of polymorphic loci showing significant associations with the combination of PD and PE (obtained by MDR method)

Note: the graph characterises the strength and directionality of the influence of polymorphic loci and their combinations on the development of isolated PRA (% entropy). When denoting polymorphism, rs SNP is indicated. Red and orange line colour indicate pronounced and moderate synergism, brown – independent effect, green and blue – moderate and pronounced antagonism, respectively.

Возникновение сочетания ЗПП и ПЭ, согласно материалам данной работы, определяется 5 локусами – rs2234693 *ESR1*, rs9340799 *ESR1*, rs3798577 *ESR1*, rs484389 *PGR*, rs5918 *ITGB3* (материалы настоящего исследования и ранее полученные данные [27]) (дендрограмма и граф взаимодействия этих локусов представлены на рисунке 3). Интересно, что взаимодействия между локусами rs9340799 *ESR1* и rs3798577 *ESR1* имеют выраженную антагонистическую направленность (на дендрограмме и графе линии, их соединяющие окрашены в синий цвет) и отличаются наибольшим вкладом в энтропию признака (развитие сочетания ЗПП и ПЭ), который составляет -0,73%. Три полиморфизма - rs2234693 *ESR1*, rs3798577 *ESR1*, rs484389 *PGR*, наиболее значимо взаимодействуют между собой в рамках трех парных взаимодействий синергетической направленности (на графе линии, их соединяющие окрашены в красный цвет): rs2234693 *ESR1* и rs484389 *PGR* (показатель энтропии 0,57%), rs2234693 *ESR1* и rs3798577 *ESR1* (показатель энтропии 0,56%), rs3798577 *ESR1* и rs484389 *PGR* (показатель энтропии 0,53%).

Итак, резюмируя результаты, полученные в данном разделе работы, можно отметить, что в формирование изолированных и сочетанных осложнений беременности вовлечены межлокусные взаимодействия ряда рассматриваемых генов кандидатов. Среди изученных 13 полиморфизмов 5 локусов в составе моделей межгенных взаимодействий определяют подверженность к изолированной ЗПП (rs4444903 *EGF*, rs6214 *IGF1*, rs2234693 *ESR1*, rs484389 *PGR* и rs5985 *F13A1*), несколько иные 5 локусов в рамках межгенных взаимодействий вовлечены в формирование изолированной ПЭ (rs4444903 *EGF*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR2*, rs2234693 *ESR1*, rs9340799 *ESR1*) и межлокусные взаимодействия 4 полиморфизмов ассоциированы с риском развития сочетания ЗПП и ПЭ (rs2234693 *ESR1*, rs9340799 *ESR1*, rs484389 *PGR*, rs5918 *ITGB3*).

Исходя из вышеприведенных данных можно сделать вывод, что, во-первых, общей генетической детерминантой развития изо-

лированных форм ЗПП и ПЭ (в рамках межгенных взаимодействий) является локус rs4444903 *EGF*, общей генетической детерминантой для развития изолированной ЗПП и сочетания ЗПП и ПЭ является локус rs484389 *PGR*, общей генетической детерминантой для возникновения изолированной ПЭ и сочетания ЗПП и ПЭ служит полиморфизм rs9340799 *ESR1*. Весьма важным является тот факт, что полиморфный вариант rs2234693 *ESR1* в рамках межгенных взаимодействий является общим генетическим фактором для возникновения всех трех рассматриваемых форм осложнений беременности – изолированной ЗПП, изолированной ПЭ, сочетания ЗПП и ПЭ.

Во-вторых, парное межлокусное взаимодействие rs9340799 *ESR1*xrs2234693 *ESR1* является общим генетическим фактором риска развития как изолированной ПЭ, так и сочетания ЗПП и ПЭ.

В-третьих, пять установленных в нашей работе различных комбинаций генотипов, имеющих рисковое значение для возникновения рассматриваемых форм осложнений беременности, могут иметь важное практическое значение для выделения среди женщин при прегравидарной подготовке и на ранних сроках беременности группы риска по возникновению осложнений беременности, среди которых наиболее перспективными могут быть три рисковые комбинации генотипов, имеющие наибольший уровень статистической значимости ассоциаций ($p < 0,005$) с осложнениями беременности: ТТ-rs2234693 *ESR1*xGA-rs6214 *IGF1* – изолированная ЗПП ($\beta = 1,86$, $p=0,003$); АА-rs9340799 *ESR1*xТТ-rs2234693 *ESR1* – изолированная ПЭ ($\beta = 2,45$, $p=0,0009$) и сочетание ПЭ и ЗПП ($\beta = 2,38$, $p=0,002$).

Согласно полученных нами данных, важную роль в развитии ПЭ имеют полиморфные локусы rs9340799 и rs2234693 гена *ESR1*: комбинация генотипов АА-rs9340799 *ESR1*xТТ-rs2234693 *ESR1* является значимым фактором риска возникновения как изолированной ПЭ, так и сочетания ПЭ и ЗПП. Анализ регуляторного потенциала 26 SNPs, сильно сцепленных с полиморфными локусами rs2234693 и rs9340799

гена *ESR1* (Табл. 4 и 5), показал, что большинство из них проявляют значимые эпигенетические эффекты. Полиморфизм rs2077647 расположен в экзоне гена *ESR1* и приводит к синонимичной замене в кодируемом белке. Полиморфный локус rs2077647 локализуется в эволюционно консервативном регионе. Наиболее выраженный регуляторный потенциал демонстрируют полиморфные локусы rs2077647, rs62442056, rs9479130 (Табл. 3 и 4). Так, полиморфный локус rs9479130, сцепленный с rs2234693 and rs9340799 гена *ESR1* ($r^2=1,00$ and $r^2=0,61$ соответственно) расположен в области гиперчувствительности к ДНКазе 1 в 24 тканях, регионе двух регуляторных мотивов

ДНК (ZBTB33, AP-1) и регионе связывания с тремя регуляторными белками (TCF12, NRSF, SIN3AK20). Также локус rs2077647 (сцеплен с rs2234693) находится в регионе промоторов в 24 различных тканях, сайтах гиперчувствительности к ДНКазе 1 в 7 тканях, области 4 регуляторных мотивов ДНК (Znf143, RP58, LUN-1, Zfp410), регионе связывания с регуляторным белком HAE2F1. SNP rs62442056 (сцеплен с rs9340799) локализуется в регионе гиперчувствительности к ДНКазе 1 в 29 тканях, регионе пяти регуляторных мотивов ДНК (CEBPB, Foxa, Foxl1, TCF12, HDAC2) и регионе связывания с тремя регуляторными белками (NRSF, TCF12, SIN3AK20).

Таблица 3

Регуляторный потенциал полиморфных локусов, сильно сцепленных ($r^2 \geq 0,6$) с rs2234693 гена *ESR1*

Table 3

Regulatory potential of polymorphic loci strongly linked ($r^2 \geq 0.6$) to rs2234693 of the *ESR1* gene

Позиция сцеплен SNP	r^2	D'	Сцепленный SNP	Консер. регион	Промотор	Энхансер	Гиперчувствительность к ДНКазе	Регуляторные белки	Мотивы ДНК
151807942	0,76	0,91	rs2077647		24 ткани		7 тканей	HAE2F1	4 мотива
151834828	0,77	-0,99	rs3003926						6 мотивов
151834829	0,76	-0,99	rs3020312						BDP1, Maf
151835062	0,85	-0,98	rs827423						6 мотивов
151835593	0,85	-0,98	rs827422				Надпочеч. плода		8 мотивов
151835987	0,84	-0,98	rs827421						
151836746	0,96	0,99	rs6902771						Gm397, Nkx2
151838491	0,98	0,99	rs9383593						Sin3Ak-20
151838765	0,98	0,99	rs3853250						
151839931	1	1	rs9397448						4 мотива
151841092	0,99	1	rs4870056						AFP1, ZEB1
151842200	1	1	rs2234693						6 мотивов
151842246	0,61	1	rs9340799						Ets, Hand1
151843104	1	1	rs7774230			Жировая тк.	Мышцы, кожа		Gfi1b, TATA
151843413	1	1	rs7739085			Жировая тк.			6 мотивов
151845666	0,99	1	rs9322332						6 мотивов
151847321	1	1	rs9479130				24 ткани	NRSF, TCF12, SIN3, AK20	AP-1, ZBTB33
151847839	0,68	0,97	rs11968025						Pou2f2, Pou3f1, STAT
151849112	0,99	0,99	rs3853252						

Таблица 4
Регуляторный потенциал полиморфных локусов, сильно сцепленных ($r^2 \geq 0,6$) с rs9340799 гена *ESR1*

Table 4
Regulatory potential of polymorphic loci strongly linked ($r^2 \geq 0.6$) to rs9340799 of the *ESR1* gene

Позиция сцеплен SNP	r^2	D'	Сцепленный SNP	Консер. регион	Промотор	Энхансер	Гиперчувствительность к ДНКазе	Регуляторные белки	Мотивы ДНК
151787904	0,72	0,89	rs1285058						КАР1, Рах-4
151788487	0,81	0,91	rs145387702						4 мотива
151809783	0,77	0,97	rs532010		4 ткани		Кожа, яичники		Sox
151818833	0,69	0,85	rs3853249						4 мотива
151834592	0,7	-0,86	rs827424						
151839621	0,94	1	rs3853251						10 мотивов
151839931	0,61	1	rs9397448						4 мотива
151841092	0,61	1	rs4870056						AFP1, ZEB1
151841182	0,94	1	rs9322331						
151842200	0,61	1	rs2234693						6 мотивов
151842246	1	1	rs9340799						Ets, Hand1
151843104	0,61	1	rs7774230			Жировая тк.	Мышцы, кожа		Gfi1b, TATA
151843413	0,61	1	rs7739085			Жировая тк.			6 мотивов
151845666	0,6	0,99	rs9322332						6 мотивов
151846176	0,94	1	rs3936674						4 мотива
151847311	0,94	1	rs62442056				29 тканей	NRSF, SIN3AK20, TCF12	5 мотивов
151847321	0,61	1	rs9479130				24 ткани	NRSF, TCF12, SIN3AK20	AP-1, ZBTB33
151849112	0,6	0,99	rs3853252						
151850763	0,8	0,92	rs4870057				Трофобл., кожа		AP-4, Rad21

С использованием данных проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) установлена связь полиморфизма rs2234693 и

16 SNPs, сильно сцепленных с с полиморфными локусами rs2234693 и rs9340799 гена *ESR1* с уровнем экспрессии гена *ESR1* в щитовидной железе (Табл. 5).

Таблица 5
Связь с экспрессией генов полиморфных локусов, сильно сцепленных ($r^2 \geq 0,6$) с rs2234693 и rs9340799 *ESRI*

Table 5
Correlation with gene expression of polymorphic loci strongly linked ($r^2 \geq 0.6$) to rs2234693 and rs9340799 of *ESRI*

Изучаемый SNP	Сцепленный SNP	r^2	D	Ген	p	β	Орган
rs2234693	rs3003926	0,77	-0,99	<i>ESRI</i>	0,000056	-0,13	Thyroid
rs2234693	rs3020312	0,76	-0,99	<i>ESRI</i>	0,000056	-0,13	Thyroid
rs2234693	rs827423	0,85	-0,98	<i>ESRI</i>	0,000056	-0,13	Thyroid
rs2234693	rs827422	0,85	-0,98	<i>ESRI</i>	0,000056	-0,13	Thyroid
rs2234693	rs827421	0,84	-0,98	<i>ESRI</i>	0,000053	-0,13	Thyroid
rs2234693	rs6902771	0,96	0,99	<i>ESRI</i>	0,000015	0,14	Thyroid
rs2234693	rs9383593	0,98	0,99	<i>ESRI</i>	0,000027	0,13	Thyroid
rs2234693	rs3853250	0,98	0,99	<i>ESRI</i>	0,000027	0,13	Thyroid
rs2234693	rs9397448	1	1	<i>ESRI</i>	0,00003	0,13	Thyroid
rs2234693	rs4870056	0,99	1	<i>ESRI</i>	0,000055	0,13	Thyroid
rs2234693	rs2234693	1	1	<i>ESRI</i>	0,000035	0,13	Thyroid
rs2234693	rs7774230	1	1	<i>ESRI</i>	0,000035	0,13	Thyroid
rs2234693	rs7739085	1	1	<i>ESRI</i>	0,000049	0,13	Thyroid
rs2234693	rs9322332	0,99	1	<i>ESRI</i>	0,000045	0,13	Thyroid
rs2234693	rs9479130	1	1	<i>ESRI</i>	0,000051	0,13	Thyroid
rs2234693	rs11968025	0,68	0,97	<i>ESRI</i>	0,000054	0,13	Thyroid
rs2234693	rs3853252	0,99	0,99	<i>ESRI</i>	0,000073	0,13	Thyroid
rs9340799	rs9397448	0,61	1	<i>ESRI</i>	0,000051	0,23	Thyroid
rs9340799	rs4870056	0,61	1	<i>ESRI</i>	0,000055	0,13	Thyroid
rs9340799	rs2234693	0,61	1	<i>ESRI</i>	0,000035	0,13	Thyroid
rs9340799	rs7774230	0,61	1	<i>ESRI</i>	0,000035	0,13	Thyroid
rs9340799	rs7739085	0,61	1	<i>ESRI</i>	0,000049	0,13	Thyroid
rs9340799	rs9322332	0,6	0,99	<i>ESRI</i>	0,000045	0,13	Thyroid
rs9340799	rs9479130	0,61	1	<i>ESRI</i>	0,000051	0,13	Thyroid
rs9340799	rs3853252	0,6	0,99	<i>ESRI</i>	0,000073	0,13	Thyroid

Общеизвестно, что ген *ESRI* кодирует рецепторы первого типа к эстрогенам, которые, с одной стороны, играют важную роль в потенцировании эффектов эстрогенов в организме, с другой стороны, служат важнейшим регулятором экспрессии множества различных генов (<http://www.genecards.org/>). Следует отметить, что эстрогены играют важную регуляторную роль в развитии и функционировании репродуктивной системы [28]. У мышей и крыс нарушение в функционировании *ESRI* вызывает

бесплодие как у самок, так и у самцов [29]. *ESRI* преимущественно экспрессируется в молочных железах, гипоталамусе, гипофизе, матке и клетках теки яичников [30]. Эстроген является главным регулятором гонадотропного релизинг гормона (ГнРГ). ГнРГ синтезируется в гипоталамусе и влияет на синтез лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в гипофизе, которые являются ключевыми регуляторами каскада гормональных событий, необходимых для нормального полового созревания и репродуктивной

функции (<http://www.genecards.org/>).

Наряду с этим эстрогены стимулируют активацию рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1R) [30]. IGF1R опосредует эффекты инсулиноподобных факторов роста IGF-1 и IGF-2, тем самым способствуя росту плода и новорожденного, реагируя на материнские, фетальные и плацентарные сигналы, такие как кислород, гормоны и питательные вещества [31]. IGF-1 контролирует рост плода в ответ на доступность питательных веществ, в то время как IGF-2 стимулирует дифференцировку и рост плаценты [32]. Кроме того, IGF-1 и IGF-2 контролируют секрецию гормонов, транспорт субстратов и влияют на рост плода либо непосредственно, влияя на поглощение и транспорт питательных веществ плацентой, либо косвенно, влияя на доступность материнских субстратов [32]. Поглощение глюкозы и аминокислот стимулируется IGF-1, IGF-2 и трофобластами [33]. Как показано в ряде исследований ЗПП у человека может быть связано с хронической гипогликемией плода [34].

Рецепторы эстрогенов находятся и в плаценте. *ESR1* играет важную роль как в стимуляции терминальной дифференцировки мононуклеарных клеток трофобласта в синцитиотрофобласт, так и в стимулировании функции плаценты [35]. Исследования, проведенные *in vivo*, показывают, что плацентарные стероидные гормоны могут играть важную роль в управлении изменениями метаболизма глюкозы и чувствительности матери к инсулину во время беременности (играют роль в регуляции гомеостаза глюкозы и инсулина, регуляции аппетита и регуляции липидов) [36].

В работе Molvarec et al. сообщается о том, что гомозиготные носители гаплотипа ТА полиморфных локусов rs2234693 и rs9340799 гена *ESR1* имели повышенный риск развития тяжелой преэклампсии [37]. Эти данные полностью соответствуют полученным нами результатам, согласно которым комбинация генотипов AA-rs9340799 *ESR1*xTT-rs2234693 *ESR1*

оказывают рисковое влияние на развития ПЭ как изолированной ($\beta = 2,45$), так и в сочетании с ЗПП ($\beta = 2,38$). В то же время имеются литературные данные, которые отличаются от полученных нами результатов. Так, в мета-анализе, проведенном Zhao et al., показано, что генотип GG полиморфизма rs9340799 гена *ESR1* может быть генетическим фактором риска развития тяжелой преэклампсии [38]. Наличие этих противоречий указывает на необходимость продолжения исследований в области изучения роли полиморфных локусов гена *ESR1* в развитии осложнений беременности с учетом межэтнических и межпопуляционных различий, которые могут быть одной из причин неоднозначности в характере и направленности выявляемых ассоциаций.

Заключение. Риск развития осложненной беременности в значительной степени определяется генетической комбинацией трех полиморфных локусов rs2234693 *ESR1*, rs9340799 *ESR1*, rs6214 *IGF1*. Комбинация генотипов TT-rs2234693 *ESR1*xGA-rs6214 *IGF1* определяет подверженность к формированию изолированной ЗПП ($\beta = 1,86$), а комбинация генотипов AA-rs9340799 *ESR1*xTT-rs2234693 *ESR1* ассоциирована с возникновением изолированной ПЭ ($\beta = 2,45$) и сочетанием ПЭ и ЗПП ($\beta = 2,38$).

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Сидорова ИС, Унанян АЛ, Никитина НА, и др. Современные возможности прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(6):32-43. DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20212106132>
2. Абрамова МЮ, Чурносков МИ. Современные представления об этиологии, патогенезе и факторах риска преэклампсии. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2021;70(5):105-116. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD77046>
3. Overton E, Tobes D, Lee A. Preeclampsia diagnosis and management. *Best Practice and Research in Clinical Anaesthesiology*. 2022;36(1):107-121. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2022.02.003>
4. Ходжаева ЗС, Ошхунова МС, Муминова КТ, и др. Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии: научные перспективы и клинические возможности. *Акушерство и гинекология*. 2022;12:57-65. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.218>
5. Erez O, Romero R, Jung E, et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;226(2S):S786-S803. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.12.001>
6. Roberts JM. Preeclampsia epidemiology(ies) and pathophysiology(ies). *Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2024;94:102480. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2024.102480>
7. Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;223(4):B2-B17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.010>
8. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2021;152(Suppl 1):3-57. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13522>
9. Окладников СМ, Никитина СЮ, Александрова ГА, и др. редакторы. *Здравоохранение в России*. 2023: Стат.сб./Росстат. М.: Росстат; 2023.
10. Reshetnikov E, Churnosova M, Reshetnikova Y, et al. Maternal Age at Menarche Genes Determines Fetal Growth Restriction Risk. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(5):2647. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25052647>
11. Churnosov M, Abramova M, Reshetnikov E, et al. Polymorphisms of hypertension susceptibility genes as a risk factors of preeclampsia in the Caucasian population of central Russia. *Placenta*. 2022;129:51-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.09.010>
12. Абрамова МЮ, Чурносков МИ. Генетические исследования преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(6):27-34. DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20222206127>
13. Gray KJ, Kovacheva VP, Mirzakhani H, et al. Risk of pre-eclampsia in patients with a maternal genetic predisposition to common medical conditions: a case-control study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2021;128(1):55-65. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16441>
14. Steinhorsdottir V, McGinnis R, Williams NO, et al. Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women. *Nature Communications*. 2020;11(1):5976. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19733-6>
15. Абрамова МЮ. Генетические маркеры тяжелого течения преэклампсии. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2022;8(3):305-316. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-3-0-4>
16. Головченко ОВ. Молекулярно-генетические детерминанты преэклампсии. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2019;5(4):139-149. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11>
17. Peng C, Hu LP, Bu XF, et al. The genetics and clinical outcomes in 151 cases of fetal growth restriction: A Chinese single-center study. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. 2024;298:128-134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.05.004>
18. Peng X, He D, Peng R, et al. Associations between IGFBP1 gene polymorphisms and the risk of preeclampsia and fetal growth restriction. *Hypertension Research*. 2023;46(9):2070-2084. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01309-8>
19. Решетников ЕА. Поиск ассоциаций генов-кандидатов, дифференциально экспрес-

сирующихся в плаценте, с риском развития плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(3):338-349. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-5>

20. Решетникова ЮН, Пономаренко ИВ, Чурносоев ВИ, и др. Генетический вариант rs11568818 матричной металлопротеиназы 7 ассоциирован с весом новорожденного у беременных с задержкой роста плода. Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(2):222-233. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-2-0-4>

21. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносоев МИ. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. Акушерство и гинекология. 2019;4:66-72. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>

22. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Churnosov MI, et al. Joint effect of glutathione S-transferase genotypes and cigarette smoking on idiopathic male infertility. *Andrologia*. 2015;47(9):980-986. DOI: <https://doi.org/10.1111/and.12367>

23. Пономаренко ИВ. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген-генных и генно-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(1):4-21. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1>

24. Головченко ОВ, Пономаренко ИВ, Чурносоев МИ. Полиморфизм гена EGF материнского организма, связанный с развитием задержки роста плода. Гинекология. 2021;23(6):554-558. DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.6.201232>

25. Golovchenko O, Abramova M, Ponomarenko I, et al. Functionally significant polymorphisms of ESR1 and PGR and risk of intrauterine growth restriction in population of Central Russia. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;253:52-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.045>

26. Головченко ОВ, Абрамова МЮ, Пономаренко ИВ, и др. Анализ ассоциации полиморфных локусов гена PGR с развитием преэклампсии. Проблемы репродукции. 2022;28(1):29-35. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20222801129>

27. Головченко ОВ, Абрамова МЮ, Пономаренко ИВ, и др. Полиморфные локусы гена ESR1 ассоциированы с риском развития преэклампсии с задержкой роста плода. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2020;14(6):583-591. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.187>

28. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(3):561-570. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI27987>

29. Rumi MAK, Singh P, Roby KF, et al. Defining the Role of Estrogen Receptor β in the Regulation of Female Fertility. *Endocrinology*. 2017;158(7):2330-2343. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2016-1916>

30. Vasquez YM, DeMayo FJ. Role of nuclear receptors in blastocyst implantation. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2013;24(10-12):724-735. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2013.08.004>

31. Zhang S, Regnault TRH, Barker PL, et al. Placental adaptations in growth restriction. *Nutrients*. 2015;7(1):360-389. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7010360>

32. Sferruzzi-Perri AN, Owens JA, Pringle KG, et al. The neglected role of insulin-like growth factors in the maternal circulation regulating fetal growth. *Journal of Physiology*. 2011;589(1):7-20. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.198622>

33. Roos S, Lagerlöf O, Wennergren M, et al. Regulation of amino acid transporters by glucose and growth factors in cultured primary human trophoblast cells is mediated by mTOR signalling. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. 2009;297(3):723-731. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00191.2009>

34. Devaskar SU, Chu A. Intrauterine Growth Restriction: Hungry for an Answer. *Physiology*. 2016;31(2):131-146. DOI: <https://doi.org/10.1152/physiol.00033.2015>

35. Довжикова ИВ, Андриевская ИА. Рецепторы эстрогенов (обзор литературы). Часть 2. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019;(73):125-133. DOI: <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-73-125-133>

36. Napso T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, et al. The Role of Placental Hormones in Mediating Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation. *Frontiers in Physiology*. 2018;9:1091. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01091>

37. Molvarec A, Ver A, Fekete A, et al. Association between estrogen receptor alpha (ESR1) gene polymorphisms and severe preeclampsia. *Hypertension Research*. 2007;30:205-211. DOI: <https://doi.org/10.1291/hypres.30.205>

38. 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. *Bioscience Reports*. 2019;39(2):BSR20181548. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20181548>

References

1. Sidorova IS, Unanyan AL, Nikitina NA, et al. Modern possibilities of prediction and early diagnosis of preeclampsia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(6):32-43. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20212106132>

2. Abramova MY, Churnosov MI. Modern concepts of etiology, pathogenesis and risk factors for preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(5):105-116. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD77046>

3. Overton E, Tobes D, Lee A. Preeclampsia diagnosis and management. *Best Practice and Research in Clinical Anaesthesiology*. 2022;36(1):107-121. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2022.02.003>

4. Khodzhaeva ZS, Oshkhunova MS, Muminova KT, et al. Prediction and early diagnosis of preeclampsia: scientific perspectives and clinical opportunities. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;12:57-65. Russian. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.218>

5. Erez O, Romero R, Jung E, et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;226(2S):S786-S803. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.12.001>

6. Roberts JM. Preeclampsia epidemiology(ies) and pathophysiology(ies). *Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2024;94:102480. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2024.102480>

7. Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;223(4):B2-B17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.010>

8. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, et al. FIGO (international Federation of Gynecology and

obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2021;152(Suppl 1):3-57. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13522>

9. Okladnikov SM, Nikitina SY, Aleksandrova GA, et al. editors. *Zdravookhranenie v Rossii*. 2023: Statistical Collection/Rosstat. Moscow: Rosstat; 2023. Russian.

10. Reshetnikov E, Churnosova M, Reshetnikova Y, et al. Maternal Age at Menarche Genes Determines Fetal Growth Restriction Risk. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(5):2647. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25052647>

11. Churnosov M, Abramova M, Reshetnikov E, et al. Polymorphisms of hypertension susceptibility genes as risk factors of preeclampsia in the Caucasian population of central Russia. *Placenta*. 2022;129:51-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.09.010>

12. Abramova MYu, Churnosov MI. Genetic studies of pre-eclampsia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(6):27-34. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20222206127>

13. Gray KJ, Kovacheva VP, Mirzakhani H, et al. Risk of pre-eclampsia in patients with a maternal genetic predisposition to common medical conditions: a case-control study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2021;128(1):55-65. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16441>

14. Steinhorsdottir V, McGinnis R, Williams NO, et al. Genetic predisposition to hypertension is associated with pre-eclampsia in European and Central Asian women. *Nature Communications*. 2020;11(1):5976. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19733-6>

15. Abramova MYu. Genetic markers of severe preeclampsia. *Research Results in Biomedicine*. 2022;8(3):305-316. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-3-0-4>

16. Golovchenko OV. Molecular genetic determinants of pre-eclampsia. *Research Results in Biomedicine*. 2019;5(4):139-149. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11>

17. Peng C, Hu LP, Bu XF, et al. The genetics and clinical outcomes in 151 cases of fetal growth restriction: A Chinese single-center study. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. 2024;298:128-134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.05.004>

18. Peng X, He D, Peng R, et al. Associations between IGFBP1 gene polymorphisms and the risk of preeclampsia and fetal growth restriction. *Hypertension Research*. 2023;46(9):2070-2084. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01309-8>
19. Reshetnikov EA. Study of associations of candidate genes differentially expressing in the placenta with the development of placental insufficiency with fetal growth restriction. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(3):338-349. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-5>
20. Reshetnikova YuN, Ponomarenko IV, Churnosov VI, et al. Genetic variant rs11568818 of matrix metalloproteinase MMP7 associated with newborn weight in pregnant women with fetal growth restriction. *Research Results in Biomedicine*. 2024;10(2):222-233. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-2-0-4>
21. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Association of ESR2 rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;4:66-72. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>
22. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Churnosov MI, et al. Joint effect of glutathione S-transferase genotypes and cigarette smoking on idiopathic male infertility. *Andrologia*. 2015;47(9):980-986. DOI: <https://doi.org/10.1111/and.12367>
23. Ponomarenko IV. Using the method of Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) and its modifications for analysis of gene-gene and gene-environment interactions in genetic-epidemiological studies (review). *Research Results in Biomedicine*. 2019;5(1):4-21. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1>
24. Golovchenko OV, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Polymorphism of the maternal EGF gene is associated with the fetal growth retardation: a prospective comparative study. *Gynecology*. 2021;23(6):554-558. Russian. DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.6.201232>
25. Golovchenko O, Abramova M, Ponomarenko I, et al. Functionally significant polymorphisms of ESR1 and PGR and risk of intrauterine growth restriction in population of Central Russia. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;253:52-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.045>
26. Golovchenko OV, Abramova MYu, Ponomarenko IV, et al. Analysis of associations of polymorphic loci of the PGR gene with the development of pre-eclampsia. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(1):29-35. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro2022280112927>
27. Golovchenko OV, Abramova MYu, Ponomarenko IV, et al. Polymorphic loci of the ESR1 gene are associated with the risk of developing preeclampsia with fetal growth retardation. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(6):583-591. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.187>
28. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(3):561-570. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI27987>
29. Rumi MAK, Singh P, Roby KF, et al. Defining the Role of Estrogen Receptor β in the Regulation of Female Fertility. *Endocrinology*. 2017;158(7):2330-2343. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2016-1916>
30. Vasquez YM, DeMayo FJ. Role of nuclear receptors in blastocyst implantation. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2013;24(10-12):724-735. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2013.08.004>
31. Zhang S, Regnault TRH, Barker PL, et al. Placental adaptations in growth restriction. *Nutrients*. 2015;7(1):360-389. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7010360>
32. Sferruzzi-Perri AN, Owens JA, Pringle KG, et al. The neglected role of insulin-like growth factors in the maternal circulation regulating fetal growth. *Journal of Physiology*. 2011;589(1):7-20. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.198622>
33. Roos S, Lagerlöf O, Wennergren M, et al. Regulation of amino acid transporters by glucose and growth factors in cultured primary human trophoblast cells is mediated by mTOR signalling. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. 2009;297(3):723-731. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00191.2009>
34. Devaskar SU, Chu A. Intrauterine Growth Restriction: Hungry for an Answer. *Physiology*. 2016;31(2):131-146. DOI: <https://doi.org/10.1152/physiol.00033.2015>
35. Dovzhikova IV, Andrievskaya IV. Estrogen receptors (review). Part 2. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2019;(73):125-133. Russian. DOI: <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-73-125-133>
36. Napso T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, et al. The Role of Placental Hormones in Mediating

Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation. *Frontiers in Physiology*. 2018;9:1091. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01091>

37. Molvarec A, Ver A, Fekete A, et al. Association between estrogen receptor alpha (ESR1) gene polymorphisms and severe preeclampsia. *Hypertension Research*. 2007;30:205-211. DOI: <https://doi.org/10.1291/hypres.30.205>

38. 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. *Bioscience Reports*. 2019;39(2):BSR20181548. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20181548>

Статья поступила в редакцию 25 мая 2024 г.
Поступила после доработки 30 августа 2024 г.
Принята к печати 20 сентября 2024 г.

Received 25 May 2024
Revised 30 August 2024
Accepted 20 September 2024

Информация об авторе

Олег Васильевич Головченко, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: gol.doc@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8473-2601>.

Information about the author

Oleg V. Golovchenko, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: gol.doc@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8473-2601>.