



DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-3-0-4

УДК 618.3-06

Генетические маркеры тяжелого течения преэклампсии

М.Ю. Абрамова 

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет»,
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация
Автор для переписки: М.Ю. Абрамова (*abramova_myu@bsu.edu.ru*)

Резюме

Актуальность: В современной медицине пристальное внимание уделяется вопросам снижения показателей материнской заболеваемости и смертности, в структуру которых значительный вклад вносят гипертензивные расстройства гестации, в особенности преэклампсия. Сложные патоморфологические механизмы, лежащие в основе этиопатогенеза данного осложнения беременности, происходят задолго до манифестации выраженных клинических признаков, что затрудняет раннюю диагностику преэклампсии и определяет актуальность поиска новых специфичных для преэклампсии маркеров, в том числе и генетических. **Цель исследования:** Оценить ассоциации полиморфных маркеров GWAS-значимых генов-кандидатов АГ с развитием преэклампсией тяжелого течения. **Материалы и методы:** В выборку женщин с умеренным течением преэклампсии вошло 145 индивидуумов, а в выборку женщин с тяжелой преэклампсией – 72. Всем обследуемым проведено генотипирование четырех полиморфных локусов (rs8068318 *TBX2*, rs2681472 *ATP2B1*, rs4387287 *OBFC1*, rs1799945 *HFE*). Изучено эмпирическое распределение генотипов и его соответствие теоретически ожидаемому в рамках закономерности Харди-Вайнберга. Проведен логистический регрессионный анализ и изучены ассоциации полиморфных локусов с развитием преэклампсии тяжелого и умеренного течения согласно четырем генетическим моделям, с введением поправок на ковариаты. **Результаты:** Установлено, что rs8068318 гена *TBX2* ассоциирован с развитием преэклампсии тяжелого течения в рамках аллельной ($OR = 0,45$; $p_{perm} = 0,004$), аддитивной ($OR = 0,46$; $p_{perm} = 0,002$), доминантной ($OR = 0,42$; $p_{perm} = 0,005$) и рецессивной ($OR = 0,22$; $p_{perm} = 0,04$) генетических моделей. Полиморфный локус rs8068318 гена *TBX2* локализован в области гиперчувствительности к ДНКазе, регионе регуляторных мотивов ДНК к четырем факторам транскрипции, области гистоновых меток, маркирующих энхансеры и промоторы в различных органах и тканях, отрицательно регулирует экспрессию гена *TBX2-AS1* в жировой ткани и головном мозге, гена *TBX2* в щитовидной железе, и ассоциирован с уровнем альтернативного сплайсинга генов *TBX2-AS1* и *RP11-332H18.5* в различных тканях. **Заключение:** Полиморфный маркер rs8068318 гена *TBX2* ассоциирован с развитием преэклампсии тяжелого течения у населения Центрального Черноземья РФ.

Ключевые слова: преэклампсия; полиморфный локус; *TBX2*; GWAS

Для цитирования: Абрамова МЮ. Генетические маркеры тяжелого течения преэклампсии. Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(3):305-316. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-3-0-4

Genetic markers of severe preeclampsia

Maria Yu. Abramova 

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

Corresponding author: Maria Yu. Abramova (abramova_myu@bsu.edu.ru)

Abstract

Background: In modern medicine, close attention is paid to the issues of reducing maternal morbidity and mortality, to the structure of which hypertensive disorders of gestation, especially preeclampsia, make a significant contribution. The complex pathomorphological mechanisms underlying the etiopathogenesis of this pregnancy complication occur long before the manifestation of pronounced clinical signs, which complicates the early diagnosis of preeclampsia and determines the relevance of the search for new preeclampsia-specific markers, including genetic ones. **The aim of the study:** To evaluate the associations of polymorphic markers of GWAS-significant candidate genes of hypertension with the development of severe preeclampsia. **Materials and methods:** The sample of women with moderate preeclampsia included 145 individuals, and the sample of women with severe preeclampsia included 72 patients. All subjects underwent genotyping of four polymorphic loci (rs8068318 *TBX2*, rs2681472 *ATP2B1*, rs4387287 *OBFC1*, rs1799945 *HFE*). The empirical distribution of genotypes and its correspondence to the theoretically expected one within the framework of the Hardy-Weinberg regularity are studied. Logistic regression analysis was carried out and associations of polymorphic loci with the development of severe and moderate preeclampsia were studied according to four genetic models, with the introduction of corrections for covariates. **Results:** It was found that rs8068318 of the *TBX2* gene is associated with the development of severe preeclampsia in the framework of allelic (OR = 0.45; $p_{perm} = 0.004$), additive (OR = 0.46; $p_{perm} = 0.002$), dominant (OR = 0.42; $p_{perm} = 0.005$) and recessive (OR = 0.22; $p_{perm} = 0.04$) genetic models. The polymorphic locus rs8068318 of the *TBX2* gene is localized in the region of hypersensitivity to DNase, the region of DNA regulatory motifs to four transcription factors, the region of histone tags marking enhancers and promoters in various organs and tissues, negatively regulates the expression of the *TBX2-AS1* gene in adipose tissue and brain, the *TBX2* gene in the thyroid gland, and is associated with the level of alternative splicing of *TBX2-AS1* and *RP11-332H18.5* genes in various tissues. **Conclusion:** The rs8068318 polymorphic marker of the *TBX2* gene is associated with the development of severe preeclampsia in the population of the Central Chernozem region of the Russian Federation.

Keywords: preeclampsia; polymorphic locus; *TBX2*; GWAS

For citation: Abramova MYu. Genetic markers of severe preeclampsia. Research Results in Biomedicine. 2022;8(3):305-316. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-3-0-4

Введение. В настоящее время, вопросы репродуктивного здоровья населения и факторов, его определяющих, рассматриваются как одни из наиболее значимых для современного населения [1]. Особое внимание уделяют показателям материнской и перинатальной смертности, как ключевым параметрам, по которым отобра-

жается экономическое и социальное благополучие населения отдельных стран. Гипертензивные расстройства беременности осложняют течение гестации в 5-15% всех случаев и ежегодно занимают лидирующие позиции среди причин материнской заболеваемости и смертности [2]. Особое место в данной группе заболеваний занимает пре-

эклампсия (ПЭ), как наиболее опасное и непредсказуемое осложнение беременности, поскольку патоморфологические процессы, лежащие в основе патогенеза ПЭ, происходят задолго до манифестации выраженных клинических признаков данного осложнения гестации [3].

Принципиальное значение в клинической практике для определения прогноза и тактики ведения данной беременности имеет разделение ПЭ на два фенотипа: с ранним началом (до 34 недели гестации) и с поздним – после 34 недели гестации [4, 5]. Нарушение инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта и неполноценное ремоделирование спиральных маточных артерий приводит к патоморфологическим изменениям маточно-плацентарного кровотока и ранней манифестации ПЭ, в основном, тяжелого течения [6]. Развитие поздней ПЭ обусловлено, преимущественно, наличием особенностей функционирования сердечно-сосудистой системы и гемодинамики матери и сопровождается умеренным течением [7]. Тяжелое течение ПЭ сопряжено с более высокими рисками развития неблагоприятных последствий. Так у 42 % женщин с тяжелым течением ПЭ в течение года после родоразрешения сохраняется стойкая артериальная гипертензия (АГ), а в отдаленном будущем риск развития сердечно-сосудистых заболеваний более чем в 10 раз выше в сравнении с поздним формированием ПЭ умеренного течения [4, 8]. Однако, не смотря на различные молекулярные механизмы, лежащие в основе патогенеза этих фенотипов, дифференцировать между собой два типа ПЭ только на основе определения биохимических параметров не представляется возможным, что предопределяет актуальность поиска новых специфичных для тяжелого течения ПЭ маркеров [4, 9].

Не вызывает сомнений роль наследственной предрасположенности как основополагающего фактора риска. Согласно литературным данным, вклад генетических детерминант в формирование ПЭ составляет более 50%, среди которых доминирующая роль отводится материнскому геному – более 35% [10]. Многими научными коллективами изучается вклад различных групп

генов-кандидатов, биологические продукты которых вовлечены в патогенез данного осложнения гестации [11]. Широко проводятся репликативные исследования однонуклеотидных полиморфных вариантов различных генов, показавших значимые ассоциации с заболеваниями, имеющие с ПЭ единые биологические механизмы развития [12]. Особую нишу среди данных работ занимают репликативные исследования GWAS-значимых полиморфных локусов, ассоциированных с формированием АГ, как одного из «ключевых» клинических симптомов ПЭ [13, 14]. Однако, стоит отметить, что полученные данные зачастую неоднозначны и имеют низкую воспроизводимость в выборках с иными этно-территориальными характеристиками, в том числе, и на территории России, что обуславливает актуальность продолжения изучения молекулярно-генетических основ ПЭ [15].

Цель исследования. Оценить ассоциации полиморфных маркеров GWAS-значимых генов-кандидатов АГ с развитием ПЭ тяжелого течения у населения Центрального Черноземья РФ.

Материалы и методы исследования. Обследовано 217 женщин с ПЭ, не имеющих между собой родственных связей (средний возраст составил $26,52 \pm 5,51$ лет). В выборки для данной работы включались женщины русского этноса, родившиеся и проживающие на территории Центрального Черноземья России и давшие добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения установлены следующие: диагностированные заболевания матки (фибромиома матки, аномалии развития внутренних половых органов), иная патология гестации (резус-конфликт, аномалии прикрепления и расположения плаценты, плацентарная недостаточность с синдромом задержки роста плода), врожденные пороки развития плода, многоплодная беременность. В выборку женщин с ПЭ умеренного течения вошло 145 лиц, а в выборку женщин, у которых отмечались клинические признаки тяжелого течения ПЭ – 72 индивидуума. Диагноз ПЭ устанавливался при регистрации артериальной гипертензии при двукратном измерении на одной

руке с интервалом не менее 15 минут, и протеинурии. Верификация диагноза ПЭ тяжелого течения осуществлялась при регистрации тяжелой АГ (ДАД ≥ 110 мм рт. ст. и/или САД ≥ 160 мм рт. ст.) и суточной протеинурии более 5 г/л в сочетании с одним или более критериев тяжелой ПЭ, указанным в клинических рекомендациях «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016). При исключении же данных признаков тяжелой ПЭ и наличии только умеренного повышения АД (САД = 140-159 мм рт. ст. и/или ДАД = 90-109 мм рт. ст.) и протеинурии $\geq 0,3$ г/л – устанавливался диагноз ПЭ умеренного течения [16]. Клиническое, клинико-анамнестическое и клинико-лабораторное обследование беременных проводилось на базе Перинатального центра «Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа» под контролем этического комитета медицинского института.

Молекулярно-генетическое исследование четырех однонуклеотидных полиморфизмов (rs8068318 *TBX2*, rs2681472 *ATP2B1*, rs4387287 *OBFC1*, rs1799945 *HFE*) осуществлялось стандартным методом ПЦР-синтеза с использованием TagMan зондов на амплификаторе CFX-96 Real Time System (BioRad, США). Выделение геномной ДНК производилось из лейкоцитов периферической венозной крови обследуемых женщин методом фенол-хлороформной экстракции [17]. При помощи спектрофотометра Nanodrop 2000 (Thermo Scientific) проведено измерение концентрации и оценка качества выделенной ДНК. Основанием для включения полиморфных вариантов в данное исследование и последующего генотипирования являлось наличие ассоциаций с развитием АГ, которые достигли полногеномного уровня значимости ($p \leq 5 \times 10^{-8}$) по данным двух и более GWAS-исследований и наличие значимого регуляторного потенциала согласно материалам онлайн-ресурса HaploReg (v.4.1) (<http://compbio.mit.edu/HaploReg>). Выполнен сравнительный анализ эмпирического распределения генотипов рассматриваемых

полиморфных маркеров и его соответствие теоретически ожидаемому согласно закономерности Харди-Вайнберга (отклонения принимались за статистически значимые при $p \leq 0,05$). Проведен логистический регрессионный анализ и изучены ассоциации полиморфных локусов (rs8068318 *TBX2*, rs2681472 *ATP2B1*, rs4387287 *OBFC1*, rs1799945 *HFE*) с развитием ПЭ тяжелого и умеренного течения. Тестировались четыре генетические модели: аллельная, аддитивная, рецессивная и доминантная [18] с введением поправок на ковариаты (возраст, наследственная отягощенность по ПЭ, индекс массы тела в период, предшествующий наступлению гестации). В рамках генетического анализа выполнялась коррекция на множественные сравнения с использованием адаптивного пермутационного теста (p_{perm}). За статистически значимый принимался уровень $p_{perm} < 0,05$. Для оценки ассоциативных связей полиморфных вариантов с ПЭ были определены показатели OR (отношение шансов) и 95%CI (95% доверительный интервал для OR) [19]. Вышеуказанные статистические вычисления производились в программе PLINK v. 2.050 (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink>).

Для полиморфных вариантов, показавших значимые ассоциации с развитием ПЭ тяжелого течения, проведена оценка их связи с уровнем транскрипционной активности (eQTL) и альтернативного сплайсинга генов (sQTL) [20] согласно данным проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) (<http://www.gtexportal.org/>), а эпигенетические эффекты рассмотрены с помощью онлайн-сервиса HaploReg (v4.1), <http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>).

Результаты и их обсуждение. Проведенный популяционно-генетический анализ наблюдаемого распределения генотипов по изучаемым полиморфным вариантам генов-кандидатов АГ (rs8068318 *TBX2*, rs2681472 *ATP2B1*, rs4387287 *OBFC1*, rs1799945 *HFE*) показал его соответствие ожидаемому распределению согласно закономерности Харди-Вайнберга.

Выявлена ассоциативная связь полиморфного локуса rs8068318 гена *TBX2* с развитием ПЭ тяжелого течения. Согласно полученным в работе данным, аллель (OR = 2,19; 95CI = 1,30-3,73; p = 0,003) и генотип ТТ (OR = 2,34; 95CI = 1,23-4,46; p = 0,008) rs8068318 гена *TBX2* ассоциирован с увеличением риска развития ПЭ тяжелого течения, а минорный аллель С и генотип СС

выступает в роли «протективного» фактора согласно всем четырем тестируемым генетическим моделям: аллельной (OR = 0,45; 95% CI 0,27-0,74; p = 0,0015; p_{perm} = 0,004), аддитивной (OR = 0,46; 95% CI 0,27-0,75; p = 0,0024; p_{perm} = 0,002), доминантной (OR = 0,42; 95% CI 0,23-0,77; p = 0,005; p_{perm} = 0,005) и рецессивной (OR = 0,22; 95% CI 0,05-0,98; p = 0,047; p_{perm} = 0,04) (Таблица).

Таблица (начало)

Ассоциации GWAS-значимых полиморфных локусов генов-кандидатов артериальной гипертензии с развитием ПЭ тяжелого течения

Beginning of Table

Associations of GWAS-significant polymorphic loci of candidate genes for arterial hypertension with the development of severe PE

Локусы (ген)	Аллели, генотипы	ПЭ тяжелого течения (n=72) % (n)	ПЭ умеренного течения (n=145) % (n)	OR (95%CI)	p
rs2681472 (<i>ATP2B1</i>)	G	18,06% (26)	14,14% (41)	1,33 (0,75-2,36)	0,35
	A	81,94% (118)	85,86% (249)	0,74 (0,42-1,32)	
	GG	3,26% (2)	2,00% (4)	1,00 (0,12-6,59)	1,00
	AG	29,59% (22)	24,28% (34)	1,43 (0,72-2,83)	0,33
	AA	67,15% (48)	73,72% (107)	0,71 (0,36-1,37)	0,35
	Но/Не (P _{HWE})	0,30/0,29 (1,00)	0,23/0,24 (0,49)		
	Минорный аллель G (аллельная модель)			1,32 (0,77-2,27)	0,30
	A/A vs. A/G vs. G/G (аддитивная модель)			1,38 (0,77-2,24)	0,31
	G/G + A/G vs. A/A (доминантная модель)			1,44 (0,78-2,67)	0,24
	G/G vs. A/G + A/A (рецессивная модель)			1,00 (0,18-5,59)	1,00
rs8068318 (<i>TBX2</i>)	C	18,38% (25)	33,10% (96)	0,45 (0,26-0,76)	0,003
	T	81,62% (111)	66,90% (194)	2,19 (1,30-3,73)	
	CC	3,38% (2)	10,96% (17)	0,22 (0,03-1,07)	0,06
	CT	30,01% (21)	44,29 (62)	0,59 (0,31-1,14)	0,13
	TT	66,61% (45)	44,75% (66)	2,34 (1,23-4,46)	0,008
	Но/Не (P _{HWE})	0,31/0,30 (1,00)	0,42/0,44 (0,70)		
	Минорный аллель C (аллельная модель)			0,45 (0,27-0,74)	0,0015
	C/C vs. C/T vs. T/T (аддитивная модель)			0,46 (0,27-0,75)	0,0024
	C/C + C/T vs. T/T (доминантная модель)			0,42 (0,23-0,77)	0,005
	C/C vs. T/T + T/T (рецессивная модель)			0,22 (0,05-0,98)	0,047

Таблица (окончание)

Ассоциации GWAS-значимых полиморфных локусов генов-кандидатов артериальной гипертензии с развитием ПЭ тяжелого течения

End of Table

Associations of GWAS-significant polymorphic loci of candidate genes for arterial hypertension with the development of severe PE

Локусы (ген)	Аллели, генотипы	ПЭ тяжелого течения (n=72) % (n)	ПЭ умеренного течения (n=145) % (n)	OR (95%CI)	p
rs4387287 (OBFC1)	A	18,06% (26)	15,14% (43)	1,23 (0,69-2,17)	0,52
	C	81,94% (118)	84,86% (241)	0,81 (0,46-1,43)	
	AA	3,26% (1)	2,29% (4)	0,48 (0,02-4,73)	0,86
	AC	29,59% (24)	25,70% (36)	1,52 (0,78-2,97)	0,23
	CC	67,15% (47)	72,01% (105)	0,71 (0,37-1,37)	0,34
	Ho/He (P _{HWE})	0,33/0,27 (0,18)	0,24/0,24 (0,73)		
	Минорный аллель A (аллельная модель)			1,18 (0,67-2,10)	0,55
	A/A vs. A/C vs. C/C (аддитивная модель)			1,20 (0,66-2,17)	0,54
	A/A + A/C vs. C/C (доминантная модель)			1,38 (0,73-2,63)	0,32
	A/A vs. A/C + C/C (рецессивная модель)			1,21 (1,40-4,00)	0,99
rs1799945 (HFE)	G	20,83% (30)	16,55% (48)	1,32 (0,77-2,27)	0,33
	C	79,17% (114)	83,45% (242)	0,75 (0,44-1,29)	
	GG	4,34% (5)	2,62% (7)	1,47 (0,38-5,41)	0,74
	GC	32,99% (20)	27,15% (34)	1,25 (0,62-2,50)	0,59
	CC	62,67% (47)	69,64% (104)	0,74 (0,38-1,41)	0,41
	Ho/He (P _{HWE})	0,27/0,33 (0,16)	0,24/0,28 (0,13)		
	Минорный аллель G (аллельная модель)			1,28 (0,77-2,13)	0,33
	G/G vs. G/C vs. C/C (аддитивная модель)			1,24 (0,77-1,99)	0,37
	G/G + G/C vs. C/C (доминантная модель)			1,29 (0,70-2,37)	0,40
	G/G vs. G/C + C/C (рецессивная модель)			1,42 (0,43-4,67)	0,55

Примечание: OR – показатель отношения шансов, 95%CI – 95% доверительный интервал для отношения шансов, p – уровень значимости, Ho – гетерозиготность наблюдаемая, He – гетерозиготность ожидаемая, P_{HWE} – уровень значимости отклонения от закономерности Харди-Вайнберга.

Note: OR – odds ratio, 95%CI – 95% confidence interval, p – level of significance, Ho – observed heterozygosity, He – expected heterozygosity, P_{HWE} – level of significance to match the Hardy-Weinberg equilibrium.

Для полиморфного маркера rs8068318 гена *TBX2*, показавшему значимые ассоциации с развитием ПЭ тяжелого течения в рамках настоящего исследования, проведена оценка функционального потенциала с использованием данных онлайн-ресурса NhaploReg (v.4.1). Получено, что изучаемый SNP локализован в регионе гиперчувствительности к ДНКазе, регионе регуляторных мотивов ДНК к четырем транскрипционным факторам: MZF1:1-4, Pax-5, RXRA, SPIB, в области гистоновых меток H3K27ac и H3K9ac, маркирующих, соответственно, активные энхансеры и промоторы в патогенетических значимых для развития ПЭ тканях (плаценте, надпочечниках и почках плода, яичниках, различных отделах головного мозга, культуре клеток фибробластов и др.). Согласно материалам ресурса GTExportal, изучаемый полиморфный локус rs8068318 гена *TBX2* отрицательно регулирует экспрессию гена *TBX2-AS1* в висцеральной жировой клетчатке ($\beta = -0,23$; $p = 9,1 \times 10^{-11}$), коре головного мозга ($\beta = -0,35$; $p = 5,7 \times 10^{-9}$) и гена *TBX2* в щитовидной железе ($\beta = -0,26$; $p = 6,9 \times 10^{-12}$), ассоциирован с уровнем альтернативного сплайсинга генов *TBX2-AS1* и *RP11-332H18.5* в висцеральной жировой клетчатке ($p = 1,1 \times 10^{-60}$), яичниках ($p = 2,9 \times 10^{-12}$), матке ($p = 2,6 \times 10^{-15}$) и др. Для данного полиморфного локуса установлено 15 SNPs, находящихся с ним в неравновесии по сцеплению ($r^2 \geq 0,8$) и имеющих значимый регуляторный потенциал. 7 из 15 сцепленных SNPs находятся в регионах ДНК, взаимодействующих с 4 регуляторными белками: POL 2, GATA2, SUZ12, CHD 2. Непосредственно изучаемый локус не относится к несинонимическим заменам, но один из сцепленных с ним SNP (rs1057987) является миссенс-мутацией ($r^2 = 1$, $D' = 1$), обуславливающей замену серина на аргинин (Ser609Arg) в аминокислотной последовательности в полипептиде Т-бокс транскрипционного фактора (*TBX2*).

По данным GWAS-каталога, полиморфный локус rs8068318 гена *TBX2* показал значимые ассоциации ($p \leq 5 \times 10^{-8}$) с параметрами артериального давления (АД) и АД

по данным двух полногеномных исследований [21, 22]. Выявлено, что аллель Т исследуемого полиморфного варианта ассоциирован с развитием АД и повышением показателей САД и ДАД в европейской популяции [21], в то время как аллель С выполняет «протективную» роль в отношении развития АД и связан с более низким уровнем АД (САД, ДАД, СрАД) [22], что полностью согласуется с полученными нами данными о «протективной» роли аллеля С для развития ПЭ тяжелого течения. В рамках полногеномного исследования, проведенного Chambers et al. (2010), установлено, что rs8068318 гена *TBX2* вовлечен в регуляцию экскреторной функции почек – аллель С ассоциирован со снижением уровня креатинина ($OR = 0,80$; $p = 3,4 \times 10^{-10}$) [23].

Ген *TBX2* кодирует белок T-box transcription factor 2 (*TBX2*), являющимся регулятором транскрипционной активности различных генов (<https://www.uniprot.org/>) и относится к членам филогенетически консервативного семейства генов с общим ДНК-связывающим мотивом (домен T-box) [24]. Ген *TBX2* вовлечен в процессы морфогенеза различных органов и систем органов в эмбриогенезе, а также выступает ключевым звеном регуляции механизмов клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза и старения клеток [25-28]. В работе Fernando F. et al. (2021) получено, что при сверхэкспрессии *TBX2* в клетках миомерии снижается высвобождение провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2), хемоаттрактантов моноцитов (CCL3, CXCL13) и фактора некроза опухоли α (TNF α), и одновременно увеличивается продукция хемокинов классов CCL7, CXCL6, CCL13, играющих важную роль в инициации родовой деятельности [29]. Аллель С полиморфного локуса rs8068318 гена *TBX2* повышает афинность (рассчитывалась как разница между LOD scores альтернативного (alt) аллеля и референсного (ref) регуляторного мотива ДНК к фактору транскрипции RXRA ($\Delta LOD = 2,3$). RXRA представляет собой X-рецептор ретиноидной кислоты и лиганд-индуцируемый транскрипционный фактор,

дифференциально экспрессируемый в плаценте и участвующий в регуляции трансформации пролиферативного типа трофобласта в инвазивный для последующей перестройки спиральных маточных артерий [30]. Отмечается сверхэкспрессия гена *RARRES1*, индуцируемая посредством активации *RXRA* и *RARA* в клетках трофобласта в плацентах женщин, гестация которых осложнялась ПЭ [31]. Таким образом, выявленные медико-биологические эффекты полиморфного варианта rs8068318 гена *TBX2* имеют важное этиопатогенетическое значение при формировании ПЭ.

Заключение. Полиморфный маркер rs8068318 гена *TBX2* ассоциирован с развитием ПЭ тяжелого течения у населения Центрального Черноземья РФ согласно аллельной ($OR = 0,45$; $p_{perm} = 0,004$), аддитивной ($OR = 0,46$; $p_{perm} = 0,002$), доминантной ($OR = 0,42$; $p_{perm} = 0,005$) и рецессивной ($OR = 0,22$; $p_{perm} = 0,04$) генетических моделей. Полиморфный локус rs8068318 гена *TBX2* локализован в регионе гиперчувствительности к ДНКазе, регионе регуляторных мотивов ДНК к четырем транскрипционным факторам, области гистоновых меток H3K27ac и H3K9ac, маркирующих активные энхансеры и промоторы в патогенетически значимых для развития ПЭ тканях (плаценте, надпочечниках и почках плода, яичниках, различных отделах головного мозга, культуре клеток фибробластов и др.). Полиморфный вариант rs8068318 гена *TBX2* отрицательно регулирует экспрессию гена *TBX2-AS1* в висцеральной жировой клетчатке и коре головного мозга, а также гена *TBX2* в щитовидной железе, и ассоциирован с уровнем альтернативного сплайсинга генов *TBX2-AS1* и *RP11-332H18.5* в висцеральной жировой клетчатке, яичниках, матке и др.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. 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>
2. Bovee EME, Gulati M, Maas ANEM. Novel Cardiovascular Biomarkers Associated with Increased Cardiovascular Risk in Women With Prior Preeclampsia/HELLP Syndrome: A Narrative Review. European Cardiology Review. 2021;16:e36. DOI: <https://doi.org/10.15420/ecr.2021.21>
3. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, et al. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. Journal of the American College of Cardiology. 2020;76(14):1690-1702. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.014>
4. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, et al. Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. Hypertension. 2021;77(5):1430-1441. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14781>
5. Wilkerson RG, Ogunbodede AC. Hypertensive Disorders of Pregnancy. Emergency Medicine Clinics of North America. 2019;37(2):301-316. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.emc.2019.01.008>
6. Сундюкова ЕГ, Чулков ВС, Рябкина МГ. Преэклампсия: современное состояние проблемы. Доктор.Ру. 2021;20(1):11-16. DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-1-11-16>
7. McLaughlin K, Snelgrove JW, Sienas LE, et al. Phenotype-Directed Management of Hypertension in Pregnancy. Journal of the American Heart Association. 2022;11(7):e023694. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023694>
8. Hauspurg A, Countouris ME, Catov JM. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Maternal Health: How Can the Evidence

Guide Postpartum Management? Current Hypertension Reports. 2019;21(12):96. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0999-7>

9. Stepan H, Hund M, Andrzejczak T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome. Hypertension. 2020;75(4):918-926. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763>

10. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, et al. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. BMJ. 2019;366:12381. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.12381>

11. Решетников ЕА. Полиморфизм генов, ассоциированных с возрастом менархе, и риск формирования осложнений беременности у женщин Центрально-Черноземного региона России. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(2):132-142. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-3>

12. Golovchenko OV, Abramova MY, Ponomarenko IV, et al. Locus rs833061 of the VEGF Gene in Pregnant Women with Preeclampsia Is Associated with Newborn Weight. Russian Journal of Genetics. 2022;57(9):1100-1105. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795421090039>

13. Wan JP, Wang H, Li CZ, et al. The common single-nucleotide polymorphism rs2681472 is associated with early-onset preeclampsia in Northern Han Chinese women. Reproductive Sciences. 2014;21(11):1423-1427. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719114527354>

14. Hou B, Jia X, Deng Z, et al. Exploration of CYP21A2 and CYP17A1 polymorphisms and preeclampsia risk among Chinese Han population: a large-scale case-control study based on 5021 subjects. Human Genomics. 2020;14(1):33. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40246-020-00286-0>

15. Сереброва ВН, Трифонова ЕА, Степанов ВА. Эволюционно-генетический анализ роли регуляторных участков гена *CORO2A* в формировании наследственной предрасположенности к преэклампсии у русских и якутов. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018;4(3):38-48. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-4>

16. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические Рекомендации (протокол лечения). Москва; 2016.

17. 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>

18. Polonikov A, Bykanova M, Ponomarenko I, et al. The contribution of CYP2C gene subfamily involved in epoxygenase pathway of arachidonic acids metabolism to hypertension susceptibility in Russian population. Clinical and Experimental Hypertension. 2017;39(4):306-311. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1246562>

19. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Starodubova NI, et al. Smoking status modifies the relation between CYP1A1*2C gene polymorphism and idiopathic male infertility: the importance of gene-environment interaction analysis for genetic studies of the disease. Reproductive Sciences. 2013;20(11):1302-1307. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719113483013>

20. Bushueva O, Solodilova M, Churnosov M, et al. The flavin-containing monooxygenase 3 gene and essential hypertension: The joint effect of polymorphism E158K and cigarette smoking on disease susceptibility. International Journal of Hypertension. 2014;2014: 712169. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/712169>

21. Surendran P, Drenos F, Young R, et al. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. Nature Genetics. 2016;48(10):1151-1161. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3654>

22. Liu C, Kraja AT, Smith JA, et al. Meta-analysis identifies common and rare variants influencing blood pressure and overlapping with metabolic trait loci. Nature Genetics. 2016;48(10):1162-1170. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3660>

23. Chambers JC, Zhang W, Lord GM, et al. Genetic loci influencing kidney function and chronic kidney disease. Nature Genetics. 2010;42(5):373-375. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.566>

24. Takagi Y, Shimada K, Shimada S, et al. SPIB is a novel prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma that mediates apoptosis via the PI3K-AKT pathway. Cancer Science. 2016;107(9):1270-1280. DOI: <https://doi.org/10.1111/cas.13001>

25. Chang F, Xing P, Song F, et al. The role of T-box genes in the tumorigenesis and progression of cancer. Oncology Letters. 2016;12(6):4305-4311. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5296>

26. Cho GS, Park DS, Choi SC, et al. Tbx2 regulates anterior neural specification by repressing FGF signaling pathway. *Developmental Biology*. 2017;421(2):183-193. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2016.11.020>

27. Lüdtke TH, Wojahn I, Kleppa MJ, et al. Combined genomic and proteomic approaches reveal DNA binding sites and interaction partners of TBX2 in the developing lung. *Respiratory Research*. 2021;22(1):85. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01679-y>

28. Seya D, Ihara D, Shirai M, et al. A role of Hey2 transcription factor for right ventricle development through regulation of Tbx2-Mycn pathway during cardiac morphogenesis. *Development Growth and Differentiation*. 2021;63(1):82-92. DOI: <https://doi.org/10.1111/dgd.12707>

29. Fernando F, Veenboer GJM, Oudijk MA, et al. TBX2, a Novel Regulator of Labour. *Medicina*. 2021;57(6):515. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina57060515>

30. Еникеев АД, Комельков АВ, Аксельрод МЕ, и др. Неканоническая активность ретиноевой кислоты как возможный механизм формирования резистентности злокачественных клеток к ретиноидной терапии. *Российский биотерапевтический журнал*. 2019;18(4):43-50. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2019-18-4-43-50>

31. Hubert MA, Sherritt SL, Bachurski CJ, et al. Involvement of transcription factor NR2F2 in human trophoblast differentiation. *PLoS ONE*. 2010;5(2):e9417. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009417>

References

1. 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>

2. Bovee EME, Gulati M, Maas AHM. Novel Cardiovascular Biomarkers Associated with Increased Cardiovascular Risk in Women With Prior Preeclampsia/HELLP Syndrome: A Narrative Review. *European Cardiology Review*. 2021;16:e36. DOI: <https://doi.org/10.15420/ecr.2021.21>

3. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, et al. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(14):1690-1702. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.014>

4. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, et al. Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. *Hypertension*. 2021;77(5):1430-1441. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14781>

5. Wilkerson RG, Ogunbodede AC. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2019;37(2):301-316. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.emc.2019.01.008>

6. Syundyukova EG, Chulkov VS, Ryabikina MG. Preeclampsia: The Modern State of the Problem. *Doctor.Ru*. 2021;20(1):11-16. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-1-11-16>

7. McLaughlin K, Snelgrove JW, Sienas LE, et al. Phenotype-Directed Management of Hypertension in Pregnancy. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(7):e023694. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023694>

8. Hauspurg A, Countouris ME, Catov JM. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Maternal Health: How Can the Evidence Guide Postpartum Management? *Current Hypertension Reports*. 2019;21(12):96. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0999-7>

9. Stepan H, Hund M, Andrzejczak T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome. *Hypertension*. 2020;75(4):918-926. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763>

10. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, et al. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019;366:l2381. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.l2381>

11. Reshetnikov EA. Polymorphism of genes associated with the age at menarche and the risk of complications of pregnancy in women in the Central Black Earth Region of Russia. *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(2):132-142. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-3>

12. Golovchenko OV, Abramova MY, Ponomarenko IV, et al. Locus rs833061 of the VEGF Gene in Pregnant Women with Preeclampsia Is Associated with Newborn Weight. *Russian Journal of Genetics*. 2022;57(9):1100-1105. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795421090039>

13. Wan JP, Wang H, Li CZ, et al. The common single-nucleotide polymorphism rs2681472 is

associated with early-onset preeclampsia in Northern Han Chinese women. *Reproductive Sciences*. 2014;21(11):1423-1427. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719114527354>

14.Hou B, Jia X, Deng Z, et al. Exploration of CYP21A2 and CYP17A1 polymorphisms and preeclampsia risk among Chinese Han population: a large-scale case-control study based on 5021 subjects. *Human Genomics*. 2020;14(1):33. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40246-020-00286-0>

15.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 Russian and Yakut ethnic groups. *Research Results in Biomedicine*. 2018;4(3):38-48 Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-4>

16.Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. *Clinical Guidelines (treatment protocol)*. Moscow. 2016. Russian.

17.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>

18.Polonikov A, Bykanova M, Ponomarenko I, et al. The contribution of CYP2C gene subfamily involved in epoxygenase pathway of arachidonic acids metabolism to hypertension susceptibility in Russian population. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2017;39(4):306-311. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1246562>

19.Yarosh SL, Kokhtenko EV, Starodubova NI, et al. Smoking status modifies the relation between CYP1A1*2C gene polymorphism and idiopathic male infertility: the importance of gene-environment interaction analysis for genetic studies of the disease. *Reproductive Sciences*. 2013;20(11):1302-1307. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719113483013>

20.Bushueva O, Solodilova M, Churnosov M, et al. The flavin-containing monooxygenase 3 gene and essential hypertension: The joint effect of polymorphism E158K and cigarette smoking on disease susceptibility. *International Journal of Hypertension*. 2014;2014: 712169. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/712169>

21.Surendran P, Drenos F, Young R, et al. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. *Nature Genetics*.

2016;48(10):1151-1161. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3654>

22.Liu C, Kraja AT, Smith JA, et al. Meta-analysis identifies common and rare variants influencing blood pressure and overlapping with metabolic trait loci. *Nature Genetics*. 2016;48(10):1162-1170. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3660>

23.Chambers JC, Zhang W, Lord GM, et al. Genetic loci influencing kidney function and chronic kidney disease. *Nature Genetics*. 2010;42(5):373-375. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.566>

24.Takagi Y, Shimada K, Shimada S, et al. SPIB is a novel prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma that mediates apoptosis via the PI3K-AKT pathway. *Cancer Science*. 2016;107(9):1270-1280. DOI: <https://doi.org/10.1111/cas.13001>

25.Chang F, Xing P, Song F, et al. The role of T-box genes in the tumorigenesis and progression of cancer. *Oncology Letters*. 2016;12(6):4305-4311. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5296>

26.Cho GS, Park DS, Choi SC, et al. Tbx2 regulates anterior neural specification by repressing FGF signaling pathway. *Developmental Biology*. 2017;421(2):183-193. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2016.11.020>

27.Lüdtke TH, Wojahn I, Kleppa MJ, et al. Combined genomic and proteomic approaches reveal DNA binding sites and interaction partners of TBX2 in the developing lung. *Respiratory Research*. 2021;22(1):85. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01679-y>

28.Seya D, Ihara D, Shirai M, et al. A role of Hey2 transcription factor for right ventricle development through regulation of Tbx2-Mycn pathway during cardiac morphogenesis. *Development Growth and Differentiation*. 2021;63(1):82-92. DOI: <https://doi.org/10.1111/dgd.12707>

29.Fernando F, Veenboer GJM, Oudijk MA, et al. TBX2, a Novel Regulator of Labour. *Medicina*. 2021;57(6):515. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina57060515>

30.Enikeev AD, Komelkov AV, Akselrod ME, et al. Non-canonical activity of retinoic acid as a possible mechanism of retinoid resistance in cancer therapy. *Russian Journal of Biotherapy*. 2019;18(4):43-50. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2019-18-4-43-50>

31. Hubert MA, Sherritt SL, Bachurski CJ, et al. Involvement of transcription factor NR2F2 in human trophoblast differentiation. PLoS ONE. 2010;5(2):e9417. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009417>

Статья поступила в редакцию 12 февраля 2022 г.

Поступила после доработки 14 марта 2022 г.

Принята к печати 5 апреля 2022 г.

Received 12 February 2022

Revised 14 March 2022

Accepted 5 April 2022

Информация об авторе

Мария Юрьевна Абрамова, ассистент кафедры медико-биологических дисциплин ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: abramova_myu@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1406-2515>.

Information about the author

Maria Yu. Abramova, Assistant at the Department of Medical Biological Disciplines, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: abramova_myu@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1406-2515>.