

Анализ ассоциации полиморфных локусов гена *PGR* с развитием преэклампсии

© О.В. ГОЛОВЧЕНКО, М.Ю. АБРАМОВА, И.В. ПОНОМАРЕНКО, М.И. ЧУРНОСОВ

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, Белгород, Россия

РЕЗЮМЕ

Преэклампсия (ПЭ) является одним из наиболее тяжелых осложнений беременности, которое оказывает негативное влияние как на состояние здоровья самой беременной, так и на состояние плода и новорожденного. ПЭ — многофакторное заболевание, в формировании которого важную роль играют генетические факторы.

Цель исследования. Изучить ассоциации полиморфных локусов rs484389 и rs1042838 гена *PGR* с развитием ПЭ и рассмотреть их регуляторный потенциал.

Материал и методы. Выборка для исследования составила 190 беременных с ПЭ и 324 женщины с физиологическим течением беременности (контрольная группа). Проведено генотипирование полиморфных локусов rs484389 и rs1042838 гена *PGR*. Изучены ассоциации рассматриваемых полиморфных локусов с развитием ПЭ с помощью метода логистического регрессионного анализа. Рассмотрено функциональное значение полиморфизма, ассоциированного с ПЭ: связь с аминокислотными заменами в кодируемом полипептиде, ассоциации с экспрессией (eQTL) и альтернативным сплайсингом (sQTL) генов с использованием биоинформатических онлайн-ресурсов (GTExportal, HaploReg, PolyPhen-2).

Результаты. Полиморфизм rs1042838 гена *PGR* ассоциирован с развитием ПЭ: генотип G/T (OR=1,54, 95% CI 1,02—2,33, $p=0,04$) и аллель T (OR=1,42, 95% CI 1,01—1,98, $p=0,04$) повышают риск развития ПЭ, а генотип G/G (OR=0,65, 95% CI 0,43—0,97, $p=0,04$) и аллель G (OR=0,71, 95% CI 0,49—0,99, $p=0,04$) имеют протективное значение. Полиморфизм rs1042838 гена *PGR* определяет аминокислотную замену в полипептиде рецептора прогестерона (Val660Leu), связан с экспрессией гена *PGR* в культуре клеток фибробластов, подкожной жировой ткани, надпочечниках, влияет на уровень альтернативного сплайсинга транскрипта гена *PGR-AS1* в яичниках, определяет афинность ДНК к четырем факторам транскрипции (AP-2тер, BDP1_disc3, SACD_1, Sp4), находится в регионе модифицированных гистонов, маркирующих энхансеры и промоторы в культуре клеток мезодермы, производных трофобласта, яичниках.

Выводы. Полиморфизм rs1042838 гена *PGR* ассоциирован с развитием преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия, однонуклеотидный полиморфизм, *PGR*, ассоциации.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Головченко О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8473-2601>

Абрамова М.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-1406-2515>

Пономаренко И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>

Чурносков М.И. — <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>; e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

Автор, ответственный за переписку: Чурносков М.И. — e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Головченко О.В., Абрамова М.Ю., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Анализ ассоциации полиморфных локусов гена *PGR* с развитием преэклампсии. *Проблемы репродукции*. 2022;28(1):29–35. <https://doi.org/10.17116/repro20222801129>

Analysis of associations of polymorphic loci of the *PGR* gene with the development of pre-eclampsia

© O.V. GOLOVCHENKO, M.YU. ABRAMOVA, I.V. PONOMARENKO, M.I. CHURNOSOV

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

ABSTRACT

Introduction. Pre-eclampsia (PE) is one of the most severe pregnancy complications that have a negative impact on the health of the pregnant woman, as well as on the condition of the fetus and newborn. PE is a multifactorial disease in the formation of which genetic factors play a significant role.

Objective. The aim of the study was to study the associations of polymorphic loci rs484389 and rs1042838 of the *PGR* gene with the development of PE and to consider their regulatory potential.

Material and methods. The study sample consisted of 190 pregnant women with PE and 324 women with physiological pregnancy (control group). Genotyping of polymorphic loci rs484389 and rs1042838 of the *PGR* gene was performed. Associations of the considered polymorphic loci with the development of PE were studied using the method of logistic regression analysis. The functional significance of the polymorphism associated with PE is considered: association with amino acid substitutions in the encoded polypeptide, association with expression (eQTL) and alternative splicing (sQTL) of genes using bioinformatic online resources (GTExportal, HaploReg, PolyPhen-2).

Results. Rs1042838 polymorphism of the *PGR* gene is associated with the development of preeclampsia: genotype G/T (OR=1.54, 95% CI 1.02-2.33, $p=0.04$) and allele T (OR=1.42, 95% CI 1.01-1.98, $p=0.04$) increase the risk of PE, and genotype G/G (OR=0.65, 95% CI 0.43-0.97, $p=0.04$) and allele G (OR=0.71, 95% CI 0.49-0.99, $p=0.04$) have a protective value. The *PGR* gene rs1042838 polymorphism determines the amino acid substitution in the progesterone receptor polypeptide (Val660Leu), is associated with the expression of the *PGR* gene in fibroblast cell culture, subcutaneous adipose tissue, and adrenal glands, affects the level of alternative splicing of the *PGR-AS1* transcript in the ovaries, and determines the affinity of DNA to four transcription factors (AP-2rep, BDP1_disc3, cacd_1, SP4), is located in the region of modified histones that mark enhancers and promoters in the culture of mesoderm cells, trophoblast derivatives, and ovaries.

Conclusions. The rs1042838 polymorphism of the *PGR* gene is associated with the development of pre-eclampsia.

Keywords: pre-eclampsia, single-nucleotide polymorphism, *PGR*, associations.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Golovchenko O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8473-2601>

Abramova M.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-1406-2515>

Ponomarenko I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>

Churnosov M.I. — <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>; e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

Corresponding author: Churnosov M.I. — e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Golovchenko OV, Abramova MYu, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Analysis of associations of polymorphic loci of the *PGR* gene with the development of pre-eclampsia. *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2022;28(1):29–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro2022280129>

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) является одним из наиболее тяжелых осложнений беременности, она оказывает негативное влияние как на состояние здоровья самой беременной, так и на состояние плода и новорожденного [1–3]. ПЭ встречается у 3–8% беременных и является одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1, 4, 5]. Ежегодно с ПЭ связано более 60 000 материнских смертей [5]. Следует отметить, что сроки возникновения и степень тяжести ПЭ напрямую коррелируют с состоянием новорожденных, риском неонатальных осложнений, тяжестью течения инфекционных процессов, гипоксически-ишемических состояний [6]. Нередко ПЭ сочетается с задержкой роста плода [7].

Преэклампсия является многофакторным заболеванием со значимой ролью в ее формировании как генетических, так и средовых факторов [8, 9]. К настоящему времени различными отечественными и зарубежными коллективами ученых проведены многочисленные исследования генетических и средовых факторов риска, определяющих предрасположенность к развитию ПЭ [10–14]. Среди факторов риска развития ПЭ важное значение имеют повышенный индекс массы тела, вредные привычки (курение), наличие хронической артериальной гипертензии и сахарного диабета, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (привычное невынашивание беременности, аборт) и др. [1, 4–15]. Влияние генетических факторов на развитие ПЭ не вызывает сомнений и составляет более 50% [8]. Показана значимая роль полиморфных локусов различных групп генов-кандидатов (интерлейкинов, факторов роста, сосудистых реакций, свертывания крови, фолатного цикла, детоксикации ксенобиотиков и др.) в формировании

ПЭ [8, 16–20]. Однако следует отметить, что на сегодняшний день не существует ни одного теста, обеспечивающего выявление риска развития ПЭ с достаточными чувствительностью и специфичностью. Это диктует необходимость продолжения исследований молекулярно-генетических основ развития ПЭ [1] с целью выявления генетических детерминант, определяющих ее формирование, и их последующего внедрения в практическую медицину.

Цель исследования — изучить ассоциации полиморфных локусов rs484389 и rs1042838 гена *PGR* с развитием ПЭ и рассмотреть их регуляторный потенциал.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выборка для настоящего исследования сформирована на базе Перинатального центра ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Свяителя Иоасафа» Белгорода в 2008–2015 гг. и составила 514 женщин: 190 беременных с ПЭ (средний возраст $26,88 \pm 5,37$ года) и 324 с физиологическим течением беременности (контрольная группа) (средний возраст $26,27 \pm 4,88$ года, $p > 0,05$). Диагноз ПЭ устанавливали на основании наличия генерализованных отеков, артериальной гипертензии и протеинурии. В выборку включены неродственные русские женщины, родившиеся в Центрально-Черноземном регионе РФ [21]. Из исследуемой выборки исключены индивидуумы с заболеваниями матки (фибромиома матки, аномалии развития внутренних половых органов), другой патологии беременности (аномалии прикрепления и расположения плаценты, плацентарная недостаточность с синдромом задержки роста плода, резус-конфликт), патологией плода (врожденные пороки развития), многоплодной беременностью. Клиниче-

ское и клинко-лабораторное обследование беременных проведено в срок родоразрешения. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом медицинского института НИУ «БелГУ». До включения в исследование от всех участников получено письменное информированное добровольное согласие.

Проведено молекулярно-генетическое исследование двух полиморфных локусов — rs484389 и rs1042838 гена *PGR* (согласно базе данных HaploReg (v. 4.1) (<http://compbio.mit.edu/HaploReg>), полиморфные локусы имели значимый регуляторный потенциал). Выделение ДНК и генотипирование полиморфных локусов проведено по методике, представленной ранее [22, 23]. Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей изучаемых полиморфных локусов у женщин с ПЭ и беременных контрольной группы проводили с использованием статистических подходов, изложенных ранее [24].

Изучены ассоциации рассматриваемых полиморфных локусов с развитием ПЭ в рамках аддитивной, доминантной и рецессивной генетических моделей с помощью метода логистического регрессионного анализа. Характер ассоциации оценивали на основании полученных значений отношения шансов (OR) и их 95% доверительного интер-

вала (95% CI) по методике, изложенной ранее [25]. Коррекция на множественные сравнения проведена с использованием адаптивного пермутационного теста (p_{perm}). Статистически значимым считали уровень $p_{\text{perm}} < 0,05$. Расчеты выполнены в программе PLINK v. 2.050 (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink>).

Рассмотрено функциональное значение изучаемых полиморфных локусов: связь с аминокислотными заменами в кодируемом полипептиде (определяли предикторный потенциал с помощью программы PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/index.shtml>), ассоциации с экспрессией генов (eQTL) и альтернативным сплайсингом (sQTL), изучали связи аллельных вариантов полиморфных локусов с уровнем транскрипции генов и альтернативного сплайсинга с использованием данных проекта GTExportal (<http://www.gtexportal.org>) по ранее представленной методике [26]), эпигенетические эффекты (с помощью онлайн-программы HaploReg (v. 4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>) по методике, изложенной ранее [25]).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ медико-биологических и клинко-анамнестических характеристик беременных с ПЭ и контрольной группы (табл. 1) показал, что беременные

Таблица 1. Медико-биологические, клинические и клинко-анамнестические характеристики беременных с преэклампсией и женщин контрольной группы

Table 1. Medico-biological, clinical and clinical-anamnestic characteristics of pregnant women with PE and the control group

Характеристика	Беременные с ПЭ	Контрольная группа	<i>p</i>
Количество исследуемых, <i>n</i>	190	324	—
Средний возраст, годы (min—max)	26,88±5,37 (17,0—45,0)	26,18±4,98 (18,0—41,0)	0,28
Индекс массы тела, кг/м ²	24,77±5,07	23,77±3,60	0,01
Артериальная гипертензия до беременности, % (<i>n</i>)	6,84 (13)	2,16 (7)	0,02
Преэклампсия в анамнезе, % (<i>n</i>)	9,47 (18)	3,70 (12)	0,01
Возраст появления менархе и менструальный цикл			
Возраст появления менархе, годы	12,62±1,10	12,54±1,02	0,36
Раннее появление менархе (<12 лет), % (<i>n</i>)	12,63 (24)	5,86 (19)	0,01
Среднее появление менархе (12—14 лет), % (<i>n</i>)	84,21 (160)	87,03 (282)	0,44
Позднее появление менархе (>14 лет), % (<i>n</i>)	3,26 (6)	7,10 (23)	0,09
Длительность менструаций, дни	5,06±0,73	5,03±0,80	0,46
Длительность менструального цикла, дни	27,96±1,95	28,32±1,62	0,23
Показатели реализации репродуктивной функции			
Количество беременностей	1,39±1,73	1,05±1,83	0,03
Количество родов	0,54±0,63	0,56±0,74	0,78
Количество мертворождений	0,04±0,16	0,01±0,06	0,04
Количество выкидышей	0,21±0,39	0,12±0,28	0,02
Количество искусственных абортов	0,61±1,01	0,36±0,71	0,001
Сопутствующие экстрагенитальные заболевания, % (<i>n</i>)			
сердечно-сосудистой системы	13,16 (25)	7,10 (23)	0,03
эндокринных органов	6,84 (13)	3,70 (12)	0,17
пищеварительной системы	2,11 (4)	2,47 (8)	0,99
мочевыделительной системы	7,37 (14)	4,01 (13)	0,15
дыхательной системы	1,05 (2)	1,23 (4)	0,99

Примечание. ПЭ — преэклампсия.

с ПЭ отличаются более высоким индексом массы тела, высокой частотой выявления сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, до беременности, наличием ПЭ в анамнезе. Кроме того, для беременных с ПЭ характерны раннее появление менархе, высокая частота искусственных абортов, выкидышей и мертворождений в анамнезе.

Проведенная оценка наблюдаемого распределения генотипов по полиморфным локусам rs484389 и rs1042838 гена *PGR* показала их соответствие ожидаемому распределению согласно равновесию Харди—Вайнберга ($p > 0,05$) как у беременных с ПЭ, так и у женщин контрольной группы. Полученные данные свидетельствуют об ассоциации полиморфизма rs1042838 гена *PGR* с развитием ПЭ (табл. 2). Установлено, что в группе беременных с ПЭ частота аллеля Т rs1042838 была в 1,34 выше, чем в контрольной группе ($p = 0,04$). Среди беременных с ПЭ выявлена более высокая частота генотипа G/T rs1042838 (в 1,36 раза) и низкая частота генотипа G/G rs1042838 (в 1,15 раза) по сравнению с контрольной группой ($p = 0,04$). Итак, генетическими факторами риска развития ПЭ являются генотип G/T (OR=1,54, 95% CI 1,02—2,33, $p = 0,04$) и аллель Т (OR=1,42, 95% CI 1,01—1,98, $p = 0,04$) полиморфного локуса rs1042838 гена *PGR*, а протективное значение имеют генотип G/G (OR=0,65, 95% CI 0,43—0,97, $p = 0,04$) и аллель G (OR=0,71, 95% CI 0,49—0,99, $p = 0,04$) этого полиморфизма.

С помощью логистического регрессионного анализа установлена ассоциация аллеля Т rs1042838 гена

PGR с развитием ПЭ согласно аддитивной (OR=1,43, 95% CI 1,02—2,02, $p = 0,04$, $p_{\text{perm}} = 0,05$) и доминантной (OR=1,54, 95% CI 1,05—2,27, $p = 0,03$, $p_{\text{perm}} = 0,04$) генетическим моделям взаимодействия аллелей.

Данные о регуляторном потенциале полиморфизма rs1042838 гена *PGR*, полученные с помощью современных мировых баз данных по функциональной геномике, свидетельствуют о его важном функциональном значении в организме.

Во-первых, согласно базе данных PolyPhen-2, указанный полиморфный локус, расположенный в 72-й позиции 4-го экзона гена-рецептора прогестерона (всего в гене *PGR* 8 экзонов), определяет несинонимичную замену аминокислоты валин на аминокислоту лейцин в 660-м положении полипептида рецептора прогестерона (Val660Leu). Эта миссенс-мутация имеет предикторный класс BENIGN (score=0,006, чувствительность — 0,97, специфичность — 0,75).

Во-вторых, в соответствии с онлайн-программой NhaploReg (v. 4.1) полиморфный локус rs1042838 расположен в эволюционно консервативном регионе, локализуется в области регуляторных мотивов ДНК, являющихся сайтами связывания с четырьмя факторами транскрипции (AP-2 γ , BDP1_disc3, CACD_1, Sp4), находится в регионе модифицированных гистонов (H3K4me1), маркирующих энхансеры в культуре клеток мезодермы, яичниках и регионе модифицированных гистонов (H3K9ac), маркирующих «активные» промоторы в культуре клеток, производных трофобласта (H1 BMP4 Derived Trophoblast Cultured Cells) и культуре клеток H9. Следует отметить, что аллель Т,

Таблица 2. Характеристика частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена *PGR* у беременных с преэклампсией и женщин контрольной группы

Table 2. Characteristics of frequencies of alleles and genotypes of polymorphic loci of the *PGR* gene in pregnant women with preeclampsia and in the control group

Локусы	Аллели, генотипы	Беременные с ПЭ ($n=190$), абс. (%)	Контрольная группа ($n=324$), абс. (%)	OR (95% CI)	p
rs484389	T	274 (72,87)	493 (77,52)	0,78 (0,58—1,06)	0,11
	C	102 (27,13)	143 (22,48)	1,28 (0,95—1,74)	
	T/T	100 (53,19)	194 (61,00)	0,73 (0,49—1,06)	0,10
	T/C	74 (39,36)	105 (33,02)	1,32 (0,89—1,95)	0,18
	C/C	14 (7,45)	19 (5,98)	1,26 (0,58—2,73)	0,64
	T/T vs. T/C vs. C/C (аддитивная модель)	—	—	1,27 (0,95—1,70)	0,10
	T/T vs. T/C + C/C (доминантная модель)	—	—	1,38 (0,95—1,98)	0,08
	T/T + T/C vs. C/C (рецессивная модель)	—	—	1,27 (0,62—2,59)	0,52
rs1042838	G	303 (80,59)	547 (85,47)	0,71 (0,49—0,99)	0,04
	T	73 (19,41)	93 (14,53)	1,42 (1,01—1,98)	
	G/G	120 (63,83)	234 (73,12)	0,65 (0,43—0,97)	0,04
	G/T	63 (33,51)	79 (24,69)	1,54 (1,02—2,33)	0,04
	T/T	5 (2,66)	7 (2,19)	1,22 (0,33—4,36)	0,97
	G/G vs. G/T vs. T/T (аддитивная модель)	—	—	1,43 (1,02—2,02)	0,04
	G/G vs. G/T + T/T (доминантная модель)	—	—	1,54 (1,05—2,27)	0,03
	G/G + G/T vs. T/T (рецессивная модель)	—	—	1,22 (0,38—3,90)	0,73

Примечание. ПЭ — преэклампсия; OR — показатель отношения шансов; 95% CI — его 95% доверительный интервал; p — уровень статистической значимости, жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

ассоциированный с повышенным риском развития ПЭ, снижает афинность к трем рассматриваемым транскрипционным факторам — AP-2 η er (различие между LOD scores аллелей T (alt) и G (ref) составляет $-5,7$), CACD_1 (различие между LOD scores аллелей T (alt) и G (ref) составляет $-1,0$), Sp4 (различие между LOD scores аллелей T (alt) и G (ref) составляет $-5,9$) и повышает афинность к фактору транскрипции BDP1_disc3 (различие между LOD scores аллелей T (alt) и G (ref) составляет $0,4$).

В-третьих, по данным проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx), установлена связь полиморфизма rs1042838 с уровнем экспрессии гена *PGR* в культуре клеток фибробластов (коэффициент линейной регрессии для аллеля T равен $\beta=0,45$, $p=4,9e^{-10}$, $p_{FDR}\leq 0,05$), подкожной жировой ткани (коэффициент линейной регрессии для аллеля T равен $\beta=0,17$, $p=2,3e^{-7}$, $p_{FDR}\leq 0,05$), надпочечниках (коэффициент линейной регрессии для аллеля T равен $\beta=0,43$, $p=0,000034$, $p_{FDR}\leq 0,05$). Следует подчеркнуть, что данные органы, ткани и культуры клеток имеют важное значение в патогенезе ПЭ [4, 5].

В-четвертых, полиморфный локус rs1042838 согласно материалам, представленным в базе GTExportal, ассоциирован с уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта гена *PGR-AS1* в яичниках (ID интрона — 101159255:101209343:clu_7415, нормализованный коэффициент вырезания интронов для аллеля T равен $\beta=-0,88$, $p=1,7e^{-8}$, $p_{FDR}\leq 0,05$).

Таким образом, полученные нами материалы свидетельствуют о существенном регуляторном потенциале полиморфного локуса rs1042838 гена *PGR* — он определяет аминокислотную замену в полипептиде рецептора прогестерона (Val660Leu), связан с экспрессией гена *PGR* в культуре клеток фибробластов, подкожной жировой ткани, надпочечниках, влияет на уровень альтернативного сплайсинга транскрипта гена *PGR-AS1* в яичниках, определяет афинность ДНК к четырем факторам транскрипции (AP-2 η er, BDP1_disc3, CACD_1, Sp4), находится в регионе модифицированных гистонов, маркирующих энхансеры и промоторы в культуре клеток мезодермы, производных трофобласта, яичниках, что может являться медико-биологической основой установленной нами ассоциации полиморфизма rs1042838 гена *PGR* с развитием ПЭ. При этом аллель T этого полиморфного локуса, являющийся фактором риска развития ПЭ ($OR>1$), обуславливает повышенную экспрессию гена *PGR* и низкий уровень альтернативного сплайсинга транскрипта гена *PGR-AS1*, снижает афинность мотивов ДНК к трем транскрипционным факторам — AP-2 η er, CACD_1, Sp4 и повышает афинность к фактору транскрипции BDP1_disc3, приводит к несинонимической замене аминокислоты в полипептиде рецептора прогестерона (Val660Leu).

По данным информационного ресурса GeneCards: The Human Gene Database ([\[cards.org\]\(http://www.gene-cards.org\)\), ген *PGR* является членом суперсемейства генов стероидных рецепторов. Кодированный им белок \(рецептор прогестерона\) опосредует физиологические эффекты прогестерона, который играет центральную роль в репродуктивных событиях, связанных с возникновением и сохранением беременности. Прогестерон, вовлеченный через взаимодействие со своими рецепторами в регуляцию клеточного цикла, ангиогенез, лизосомальную активацию, сигнализацию рецепторов инсулина и апоптоз, является одним из наиболее важных регуляторов дифференцировки эндометрия, известной как децидуализация \[27\], что имеет ключевое значение для инвазии трофобласта. Высказывается мнение о важной роли сенсibilизации организма к прогестерону при развитии ПЭ \[29\]. Следует отметить, что в гене *PGR* имеются два различных промотора и несколько разных стартовых сайтов трансляции в первом экзоне для получения нескольких вариантов транскрипта, как кодирующих белок, так и не кодирующих полипептид \(<http://www.gene-cards.org>\). Большинство эффектов прогестерона в организме человека опосредуется его ядерными рецепторами, являющимися, по существу, белками, регулирующими транскрипцию генов \[28\]. Выделяют две основные изоформы ядерных рецепторов прогестерона — PGR-A и PGR-B, биологические эффекты которых \(перечень регулируемых генов\) значительно различаются \(<http://www.gene-cards.org>\). Следует отметить, что в ряде исследований установлено увеличение уровня экспрессии рецепторов прогестерона \(при сниженной экспрессии ESR1 и повышенной экспрессии ESR2\) в преэкламптических плацентах \[30\].](http://www.gene-</p></div><div data-bbox=)

В ранее проведенных исследованиях выявлены ассоциации полиморфного локуса rs1042838 гена *PGR*, вовлеченного, по нашим данным, в формирование ПЭ (аллель T повышает риск развития ПЭ), с идиопатическим невынашиванием беременности (аллель T является рисковым) [31], развитием рака эндометрия (для аллеля T $OR=1,25$) [32]. В то же время имеются исследования, свидетельствующие о связи аллеля T rs1042838 гена *PGR* с поздним менархе и более коротким менструальным циклом [33], и работы, в которых не выявлены ассоциации полиморфного локуса rs1042838 с развитием эндометриоза [34], рака молочной железы [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полиморфизм rs1042838 гена *PGR* ассоциирован с развитием преэклампсии: генотип G/T ($OR=1,54$, 95% CI 1,02—2,33, $p=0,04$) и аллель T ($OR=1,42$, 95% CI 1,01—1,98, $p=0,04$) повышают риск развития преэклампсии, а генотип G/G ($OR=0,65$, 95% CI 0,43—0,97, $p=0,04$) и аллель G ($OR=0,71$, 95% CI 0,49—0,99, $p=0,04$) имеют протективное значение. Полиморфный локус rs1042838 гена *PGR* обладает выраженным регу-

ляторным потенциалом — он определяет аминокислотную замену в полипептиде рецептора прогестерона (Val660Leu), связан с экспрессией гена *PGR* в культуре клеток фибробластов, подкожной жировой ткани, надпочечниках, влияет на уровень альтернативного сплайсинга транскрипта гена *PGR-AS1* в яйцниках, определяет афинность ДНК к четырем факторам транскрипции (AP-2 α , BDP1_disc3, CACD_1, Sp4), находится в регионе модифицированных гистонов, маркирующих энхансеры и промоторы в культуре клеток мезодермы, производных трофобласта, яйцниках.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ «Изучение генетических

факторов репродуктивного здоровья женщин» (МД-3284.2022.1.4).

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Чурносоев М.И.
Сбор и обработка материала — Головченко О.В.,
Абрамова М.Ю.

Статистический анализ данных — Головченко О.В.,
Пономаренко И.В.

Написание текста — Головченко О.В.

Редактирование — Чурносоев М.И.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Беломестнов С.Р., Братишев И.В., Вученович Ю.Д., и др. *Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол) утв. МЗ РФ 7 июня 2016 №15-4/10/2-3484. М. 2016.*
Adamyan LV, Artyumuk NV, Belokrinitskaya TE, Belomestnov SR, Bratishchev IV, Vuchenovich YD, et al. Hypertensive disorders during pregnancy, labor and postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical guidelines (protocol) approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on June 7, 2016 № 15-4/10/2-3484. M. 2016. (In Russ.).
- Сидорова И.С., Никитина Н.А. Обоснование современной концепции развития преэклампсии. *Акушерство и гинекология.* 2019;4:26-33.
Sidorova IS, Nikitina NA. Rationale for the modern concept of preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology.* 2019;4:26-33. (In Russ.).
<https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.26-33>
- Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Чакчурина И.А., Оразмурадова А.А. Акушерские и перинатальные осложнения у юных первородящих. *Доктор.Ру.* 2019;7(162):6-11.
Radzinsky VE, Hamoshina MB, Chakchurina IA, Orazmuradova AA. Obstetric and perinatal complications in young primiparous women. *Doktor.Ru.* 2019;7(162):6-11. (In Russ.).
- Than NG, Romero R, Tarca AL, et al. Integrated Systems Biology Approach Identifies Novel Maternal and Placental Pathways of Preeclampsia. *Front Immunol.* 2018;9:1661.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01661>
- Armaly Z, Jadaon JE, Jabbour A, Abassi ZA. Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches. *Front Physiol.* 2018;9:973.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00973>
- Тимофеева Л.А., Караева А.Л., Зубков В.В., Киртбая А.Р., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Роль преэклампсии в исходах беременности: взгляд неонатолога. *Акушерство и гинекология.* 2019; 4:73-78.
Timofeeva LA, Karavaeva AL, Zubkov VV, Kirtbay AR, Kan NE, Tyutyunnik VL. The role of preeclampsia in pregnancy outcomes: a neonatologist's view. *Obstetrics and gynecology.* 2019; 4:73-78. (In Russ.).
<https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.73-78>
- Низяева Н.В., Амирасланов Э.Ю., Ломова Н.А., Павлович С.В., Савельева Н.А., Наговицына М.Н., Сухачева Т.В., Серов Р.А., Щеголев А.И., Кан Н.Е. Ультраструктурные и иммуногистохимические особенности плаценты при преэклампсии в сочетании с задержкой роста плода. *Акушерство и гинекология.* 2019;11:97-106.
Nizyaeva NV, Amiraslanov EV, Lomova NA, Pavlovich SV, Savellieva NA, Nagovitsyna MN, Sukhacheva TV, Serov RA, Shchegolev AI, Kan NE. Ultrastructural and immunohistochemical features of the placenta in preeclampsia combined with fetal growth retardation. *Obstetrics and Gynecology.* 2019;11:97-106. (In Russ.).
<https://doi.org/10.18565/aig.2019.11.97-106>
- Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Колмакова К.А. Молекулярные маркеры и эпигенетические факторы риска преэклампсии в эпоху предиктивной медицины. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2019;18(4):95-103.
Frolova NI, Belokrinitskaya TE, Kolmakova KA. Molecular markers and epigenetic risk factors for preeclampsia in the era of predictive medicine. *Issues of gynecology, obstetrics, and perinatology.* 2019;18(4):95-103. (In Russ.).
<https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-4-95-103>
- Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(8):466-480.
<https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.102>
- Цахилова С.Г., Акуленко Л.В., Кузнецов В.М., Балиос Л.В., Скобенников А.Ю., Созаева Л.Г., и др. Генетические предикторы преэклампсии. *Проблемы репродукции.* 2017;1:110-114.
Tsakhilova SG, Akulenko LV, Kuznetsov VM, Balios LV, Skobennikov AU, Sozaeva LG, et al. Genetic Predictors of Preeclampsia. *Problems of Reproduction.* 2017;1:110-114. (In Russ.).
- Serrano NC, Quintero-Lesmes DC, Becerra-Bayona S, et al. Association of pre-eclampsia risk with maternal levels of folate, homocysteine and vitamin B12 in Colombia: A case-control study. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208137.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208137>
- Adu-Bonsaffoh K, Antwi DA, Gyan B, Obed SA. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia in Ghanaian women. *BMC Physiol.* 2017;17(1):5.
<https://doi.org/10.1186/s12899-017-0029-4>
- Zhao L, Bracken MB, DeWan AT. Genome-wide association study of pre-eclampsia detects novel maternal single nucleotide polymorphisms and copy-number variants in subsets of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study cohort. *Ann Hum Genet.* 2013;77(4):277-287.
<https://doi.org/10.1111/ahg.12021>
- Johnson MP, Brennecke SP, East CE, et al. Genome-wide association scan identifies a risk locus for preeclampsia on 2q14, near the inhibin, beta B gene. *PLoS One.* 2012;7(3):e33666.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033666>

15. Симанов И.В. Особенности течения родов при преэклампсии различной степени тяжести на современном этапе. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020;6(2):289-297. Simanov IV. Features of the course of childbirth in preeclampsia of varying severity at the present stage. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(2):289-297. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-12>
16. Reshetnikov EA, Akulova LY, Dobrodomova IS, Dvornyk VY, Polonikov AV, Churnosov MI. The insertion-deletion polymorphism of the ACE gene is associated with increased blood pressure in women at the end of pregnancy. *JRAAS — Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2015;16(3):623-632.
17. Сереброва В.Н., Трифонова Е.А., Степанов В.А. Беременность как фактор адаптивной эволюции человека. Роль естественного отбора в возникновении преэклампсии. *Генетика*. 2021;57(1):29-43. Serebrova VN, Trifonova EA, Stepanov VA. Pregnancy as a Factor of Adaptive Human Evolution. The Role of Natural Selection in the Origin of Preeclampsia. *Russian Journal of Genetics*. 2021;57(1):29-43. (In Russ.).
18. Reshetnikov E, Ponomarenko I, Golovchenko O, Sorokina I, Batlutskaia I, Yakunchenko T, Dvornyk V, Polonikov A, Churnosov M. The VNTR polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and blood pressure in women at the end of pregnancy. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;58(3):390-395.
19. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Дериш К.Ф. Роль полиморфизмов генов системы ренин-ангиотензин в этиологии ранней и поздней преэклампсии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017;16(4):8-12. Strizhakov AN, Timokhina EV, Derish KF. The role of polymorphisms of genes of the renin-angiotensin system in the etiology of early and late preeclampsia. *Voprosy of gynecology, obstetrics, and perinatology*. 2017;16(4):8-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2017-4-8-12>
20. Акуленко Л.В., Кузнецов В.М., Цахилова С.Г., Сакварелидзе Н.Ю., Сарахова Д.Х. Роль полиморфизма регуляторных регионов гена VEGF-A в предрасположенности к развитию преэклампсии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018;17(1):22-26. Akulenko LV, Kuznetsov VM, Tsakhilova SG, Sakvarelidze NY, Sarakhova DH. The role of polymorphisms of regulatory regions of the VEGF-A gene in predisposition to develop preeclampsia. *Voprosy of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2018;17(1):22-26. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-1-22-26>
21. Решетников Е.А. Полиморфизм rs34845949 гена SASH1 ассоциирован с риском развития преэклампсии. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2021;7(1):44-55. Reshetnikov EA. rs34845949 polymorphism of the SASH1 gene is associated with the risk of preeclampsia. *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(1):44-55. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-4>
22. Reshetnikov E, Zarudskaya O, Polonikov A, Bushueva O, Orlova V, Krikun E, Dvornyk V, Churnosov M. Genetic markers for inherited thrombophilia are associated with fetal growth retardation in the population of Central Russia. *Journal of Obstetrics and Gynecology Research*. 2017;43(7):1139-1144.
23. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Altuchova OB, Polonikov AV, Sorokina IN, Yermachenko A, Dvornyk VYa, Golovchenko OV, Churnosov MI. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *Gene*. 2019;686:228-236.
24. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2019;4:66-72. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Association of rs4986938 polymorphism of ESR2 gene with the development of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;4:66-72. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>
25. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Полиморфные локусы гена LHCGR, ассоциированные с развитием миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2018;10:86-91. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic loci of the LHCGR gene associated with the development of uterine myoma. *Obstetrics and gynecology*. 2018;10:86-91. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>
26. Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В., Чурносов М.И. Полиморфный локус rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. *Акушерство и гинекология*. 2019;2:98-104. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic locus rs314276 of LIN28B gene is associated with menarche age in women of Central Black Earth Region of Russia. *Obstetrics and gynecology*. 2019;2:98-104. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>
27. Kaya HS, Hantak AM, Stubbs LJ, Taylor RN, Bagchi IC, Bagchi MK. Roles of progesterone receptor A and B isoforms during human endometrial decidualization. *Mol Endocrinol*. 2015;29(6):882-895. <https://doi.org/10.1210/me.2014-1363>
28. Довжикова И.В., Андриевская И.А., Петрова К.К. Рецепторы прогестерона: репродуктивная роль. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018;70:104-112. Dovzhikova IV, Andrievskaya IA, Petrova KK. Progesterone receptors: reproductive role. *Bulletin of Respiratory Physiology and Pathology*. 2018;70:104-112. (In Russ.).
29. Молчанов О.Л., Беженарь В.Ф., Аракелян Б.В., Коршунов М.Ю., Кира Е.Ф., Лебедева Я.А. К вопросу о механизме сенсibilизации к прогестерону. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(4):109-114. Molchanov OL, Bezhenar VF, Arakelyan BV, Korshunov MV, Kira EF, Lebedeva YA. On the mechanism of sensitization to progesterone. *Voprosy gynecology, obstetrics and perinatology*. 2019;18(4):109-114. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-4-109-114>
30. Park MN, Park KH, Lee JE, Shin YY, An SM, Kang SS, Cho WS, An BS, Kim SC. The expression and activation of sex steroid receptors in the preeclamptic placenta. *Int J Mol Med*. 2018;41:5:2943-2951. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3474>
31. Su MT, Lee IW, Chen YC, Kuo PL. Association of progesterone receptor polymorphism with idiopathic recurrent pregnancy loss in Taiwanese Han population. *J Assist Reprod Genet*. 2011;28(3):239-243. <https://doi.org/10.1007/s10815-010-9510-8>
32. Lundin E, Wirgin I, Lukanova A, et al. Selected polymorphisms in sex hormone-related genes, circulating sex hormones and risk of endometrial cancer. *Cancer Epidemiol*. 2012;36(5):445-452. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2012.04.006>
33. Taylor KC, Small CM, Epstein MP, et al. Associations of progesterone receptor polymorphisms with age at menarche and menstrual cycle length. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(6):421-427. <https://doi.org/10.1159/000316961>
34. Trabert B, Schwartz SM, Peters U, et al. Genetic variation in the sex hormone metabolic pathway and endometriosis risk: an evaluation of candidate genes. *Fertil Steril*. 2011;96(6):1401-1406.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.004>
35. Clendenen T, Zeleniuch-Jacquotte A, Wirgin I, et al. Genetic variants in hormone-related genes and risk of breast cancer. *PLoS One*. 2013;8(7):e69367. Published 2013 Jul 23. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069367>

Поступила 11.11.2020

Received 11.11.2020

Принята к печати 12.12.2020

Accepted 12.12.2020