

Полиморфный локус rs805303 ассоциирован с риском развития преэклампсии у беременных с задержкой роста плода

© М.Ю. АБРАМОВА, И.В. ПОНОМАРЕНКО, В.С. ОРЛОВА, И.В., БАТЛУЦКАЯ, О.А. ЕФРЕМОВА, И.Н. СОРОКИНА, М.И. ЧУРНОСОВ

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

РЕЗЮМЕ

Задержка роста плода (ЗРП) имеет единые молекулярные механизмы патогенеза с другим осложнением беременности — преэклампсией (ПЭ), что обуславливает актуальность их совместного изучения в контексте поиска новых предикторов, особенно генетических маркеров, которые одновременно вовлечены в формирование как ПЭ, так и ЗРП.

Цель исследования. Оценить ассоциации полиморфизма GWAS-значимых генов-кандидатов артериальной гипертензии с развитием ПЭ у беременных с ЗРП.

Материал и методы. В изучаемую выборку вошло 87 женщин с ЗРП в сочетании с ПЭ, в группу контроля — 107 пациенток с ЗРП. Проведено генотипирование четырех полиморфных вариантов: rs1173771 AC026703.1, rs9327643 PLCE1, rs805303 BAG6, rs4387287 STN1. С применением логистического регрессионного анализа изучена ассоциативная связь указанных полиморфизмов с развитием ПЭ у беременных с ЗРП. Для полиморфных локусов, ассоциированных с ПЭ у женщин с ЗРП, проведена оценка регуляторного потенциала согласно материалам из современных генетических баз данных о функциональной геномике (HaploReg, GTExportal, PolyPhen-2).

Результаты. Аллель А полиморфного маркера rs805303 BAG6 ассоциирован со снижением риска развития ПЭ у беременных с ЗРП (согласно аллельной (OR = 0,55; $p=0,006$), доминантной (OR = 0,33; $p=0,0004$) и аддитивной (OR = 0,53; $p=0,006$) генетическим моделям). Полиморфизм rs805303 BAG6 локализуется в области гистоновых меток H3K27ac и H3K9ac, маркирующих активные энхансеры и промоторы в культуре мезенхимальных и иммунных клеток, головном мозге, надпочечниках плода и др. и регионе регуляторных мотивов ДНК к транскрипционному фактору SACS. Полиморфный вариант rs1046089 гена PRRС2A, являющийся сильно сцепленным с rs805303 BAG6, приводит к замене аминокислоты аргинин на гистидин (Arg1740His), для которой определен предикторный класс «PROBABLY DAMAGING».

Выводы. Полиморфный вариант rs805303 гена BAG6 ассоциирован с риском развития преэклампсии у беременных с задержкой роста плода.

Ключевые слова: преэклампсия, генетические факторы, полиморфизм, rs805303, ген BAG6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

Орлова В.С. — <https://orcid.org/0000-0003-3882-9191>

Батлущая И.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0068-6586>

Ефремова О.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4967-2556>

Сорокина И.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-9438-4858>

Чурносков М.И. — <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

Автор, ответственный за переписку: Абрамова М.Ю. — e-mail: abramova_myu@bsu.edu.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Абрамова М.Ю., Пономаренко И.В., Орлова В.С., Батлущая И.В., Ефремова О.А., Сорокина И.Н., Чурносков М.И. Полиморфный локус rs805303 ассоциирован с риском развития преэклампсии у беременных с ЗРП. *Проблемы репродукции*. 2023;29(3):9–15. <https://doi.org/10.17116/repro2023290319>

Polymorphic locus rs805303 is associated with the risk of preeclampsia in pregnant women with fetal growth retardation

© M.Yu. ABRAMOVA, I.V. PONOMARENKO, V.S. ORLOVA, I.V. BATLUTSKAYA, O.A. EFREMOVA, I.N. SOROKINA, M.I. CHURNOSOV

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

ABSTRACT

Introduction. Fetal growth retardation has common molecular mechanisms of pathogenesis with another complication of pregnancy — preeclampsia, which determines the relevance of their joint study in the context of the search for new predictors, especially genetic markers, which are simultaneously involved in both the formation of PE and FGR.

Objective. To evaluate the association of polymorphism of GWAS-significant candidate genes of hypertension with the development of PE in pregnant women with FGR.

Material and methods. The study sample included 87 women with FGR in combination with PE, the control group included 107 patients with FGR. Four polymorphic variants were genotyped: rs1173771 *AC026703.1*, rs9327643 *PLCE1*, rs805303 *BAG6*, rs4387287 *STN1*. Using logistic regression analysis, the associative relationship of the above polymorphisms with the development of PE in pregnant women with FGR was studied. Regulatory potential was assessed for polymorphic loci associated with PE in women with FGR according to materials from modern genetic databases on functional genomics (HaploReg, GTExportal, PolyPhen-2).

Results and discussion. The A allele of the polymorphic marker rs805303 *BAG6* is associated with a reduced risk of PE in pregnant women with FGR (according to allelic (OR = 0.55; $p=0.006$), dominant (OR = 0.33; $p=0.0004$) and additive (OR = 0.53; $p=0.006$) genetic models). rs805303 *BAG6* polymorphism is localized in the region of histone labels H3K27ac and H3K9ac, marking active enhancers and promoters in the culture of mesenchymal and immune cells, brain, fetal adrenal glands and etc. and the region of regulatory DNA motifs to the transcription factor CACD. The polymorphic variant rs1046089 of the *PRRC2A* gene, which is strongly linked to rs805303 *BAG6*, leads to the replacement of the amino acid arginine with histidine (Arg1740His), for which the predictor class «PROBABLY DAMAGING» is defined.

Conclusions. Polymorphic variant rs805303 of the *BAG6* gene is associated with the risk of developing PE in pregnant women with FGR.

Keywords: preeclampsia, genetic factors, polymorphism, rs805303, *BAG6* gene.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

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

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

Orlova V.S. — <https://orcid.org/0000-0003-3882-9191>

Batlutskaya I.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0068-6586>

Efremova O.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4967-2556>

Sorokina I.N. — <https://orcid.org/0000-0001-9438-4858>

Churnosov M.I. — <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

Corresponding author: Abramova M.Yu. — e-mail: abramova_myu@bsu.edu.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Abramova MYu, Ponomarenko IV, Orlova VS, IV Batlutskaya IV, Efremova OA, Sorokina IN, Churnosov MI. Polymorphic locus rs805303 is associated with the risk of preeclampsia in pregnant women with FGR. *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2023;29(3):9–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro2023290319>

ВВЕДЕНИЕ

В современном акушерстве одной из наиболее актуальных проблем является вопрос сокращения перинатальной смертности. Существенное влияние на данный показатель медико-социального благополучия населения оказывает задержка роста плода (ЗРП) [1]. ЗРП осложняет течение гестации в 10–15% всех случаев и является ведущей причиной неблагоприятных перинатальных исходов [2]. Кроме того, у плодов с задержкой роста отмечается более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, невроно-психических нарушений и снижения когнитивных функций в отдаленном будущем [3–5].

ЗРП принято подразделять на два клинически значимых фенотипа: ЗРП с ранним началом (регистрируется до 32-й недели гестации) и поздним — после 32-й недели, молекулярные механизмы патогенеза которых также различны [6]. В основе раннего формирования ЗРП лежит нарушение плацентации с аномальной инвазией клеток трофобласта в спиральные маточные артерии и последующими патоморфологическими изменениями в системе «мать — плацента — плод», ведущими к формированию фетоплацентарной недостаточности и ЗРП [7, 8]. Следует отметить, что молекулярные основы патогенеза ЗРП и преэ-

клампсии (ПЭ) имеют единые биологические механизмы, что определяет наибольшую эффективность изучения данных заболеваний только при их совместном рассмотрении. Установлено, что ПЭ осложняет течение беременности при раннем развитии ЗРП в 39–43%, а при позднем — лишь в 9–32% всех случаев [9]. Среди триггерных факторов, ведущих к развитию ЗРП, выделяют следующие группы: материнские, плацентарные, плодовые и генетические [10]. В настоящее время различными научными коллективами ведется активное изучение генетических предикторов развития как ЗРП [11, 12], так и ПЭ [13]. Выявлены ассоциации различных групп генов-кандидатов (системы гемостаза, факторов роста, цитокинов и др.) с развитием ЗРП и ПЭ. Однако следует отметить, что в научной литературе имеется малое число работ, посвященных изучению отдельных полиморфных вариантов «материнского» генома, которые одновременно вовлечены как в формирование ПЭ, так и ЗРП. Установление генетических маркеров, единых для этих двух состояний, позволит наиболее эффективно проводить профилактические мероприятия на этапе прегравидарной подготовки и ранних сроках гестации.

Цель исследования — оценить ассоциации полиморфизма GWAS-значимых генов-кандидатов артериальной гипертензии (АГ) с развитием ПЭ у беременных с ЗРП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В изучаемую выборку для настоящего исследования вошло 87 женщин с ЗРП в сочетании с ПЭ, контрольную группу составили 107 пациенток с изолированной ЗРП. Все женщины находились под наблюдением врачей-акушеров-гинекологов перинатального центра ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» (Белгород) и дали информированное добровольное согласие на участие в настоящем исследовании. В изучаемые группы включены женщины русского этноса, родившиеся на территории Центрального Черноземья России и не имеющие между собой родственных связей. Верификация диагноза ПЭ осуществлялась при наличии следующих критериев: АГ (диастолическое артериальное давление (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. или систолическое артериальное давление (САД) ≥ 140 мм рт.ст.), протеинурия ($\geq 0,3$ г/сутки) [14]. Диагноз ЗРП устанавливали при замедлении прироста предполагаемой массы плода или окружности живота ниже 10-го перцентиля в сочетании с патологическим кровотоком, зарегистрированным при ультразвуковой доплерографии, или при значении предполагаемой массы плода или окружности живота менее 3-го перцентиля [10]. Клиническое, клиничко-анамнестическое и клиничко-лабораторное обследование беременных проведено на сроке родоразрешения, под контролем этического комитета медицинского института НИУ «БелГУ».

Всем женщинам с ЗРП и ПЭ и индивидуумам контрольной группы выполнено молекулярно-генетическое исследование четырех полиморфных маркеров генов-кандидатов, которые продемонстрировали значимую ассоциативную связь с формированием АГ согласно данным каталога полногеномных исследований (GWAS): rs1173771 *AC026703.1*, rs9327643 *PLCE1*, rs805303 *BAG6*, rs4387287 *STN1*. Выделение геномной ДНК и последующее генотипирование указанных выше полиморфных вариантов осуществлялось согласно методикам, представленным ранее [15]. Выбор данных полиморфных маркеров и последующее их включение в исследование обусловлены наличием статистически значимых ($p \leq 5 \times 10^{-8}$) ассоциаций с развитием АГ по данным двух и более GWAS-исследований, а также на основе информации о регуляторных эффектах, полученной с помощью современных биоинформатических ресурсов по функциональной геномике. Согласно результатам проведенного генотипирования, выполнен сравнительный анализ на соответствие эмпирического распределения аллелей и генотипов изучаемых полиморфных маркеров теоретически ожидаемому в рамках равновесия Харди—Вайнберга (статистически значимыми принимали отклонения, соответствующие $p_{\text{HFE}} \leq 0,05$) в изучаемых группах. Выявление ассоциаций исследуемых полиморфных маркеров с формированием ПЭ у беременных с ЗРП производилось с использовани-

ем логистического регрессионного анализа в рамках четырех генетических моделей: доминантной, рецессивной, аллельной и аддитивной. В ходе проведения генетического анализа вводились поправки на ковариаты (возраст, индекс массы тела женщин до наступления беременности, наследственная отягощенность по ПЭ) и осуществлялась коррекция на множественные сравнения с применением адаптивного пермутационного теста (p_{perm}), статистически значимым принимали уровень $p_{\text{perm}} < 0,05$. Характер ассоциативных связей изучаемых полиморфных вариантов с формированием ПЭ у беременных с ЗРП оценивался согласно значениям OR (отношение шансов) и 95% ДИ (95% доверительный интервал для OR). Все указанные статистические вычисления производились в программе PLINK v. 2.050 (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink>) [16].

Для полиморфных маркеров, которые показали значимую связь с развитием ПЭ у беременных с ЗРП, рассмотрены их ассоциации с уровнем транскрипционной активности (eQTL) и альтернативного сплайсинга (sQTL) генов с применением ресурса GTExportal (<http://www.gtexportal.org>) [17], оценка эпигенетических эффектов проводилась согласно данным, полученным из онлайн программы HaploReg (v4.1) (<http://compbio.mit.edu/HaploReg>) [18]. Предиктивный класс несинонимических замен (missense-мутаций) определен с использованием базы данных PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2>) [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ соответствия эмпирического распределения генотипов теоретически ожидаемому, согласно закономерности Харди—Вайнберга, показал наличие соответствия только по трем из четырех рассматриваемых полиморфных вариантов генов-кандидатов АГ (rs1173771 *AC026703.1*, rs805303 *BAG6*, rs4387287 *STN1*). Полиморфизм rs9327643 гена *PLCE1* исключен из последующего анализа, поскольку в выборке женщин с ЗРП и ПЭ для данного полиморфизма определен уровень $p_{\text{HFE}} = 0,004$.

В ходе исследования установлено, что аллель А полиморфного маркера rs805303 гена *BAG6* статистически значимо связана с низким риском развития ПЭ у беременных с ЗРП согласно трем генетическим моделям: аллельной (OR = 0,55; 95% ДИ = 0,36—0,84; $p = 0,006$; $p_{\text{perm}} = 0,006$), доминантной (OR = 0,33; 95% ДИ = 0,18—0,62; $p = 0,0004$; $p_{\text{perm}} = 0,0002$) и аддитивной (OR = 0,53; 95% ДИ = 0,34—0,84; $p = 0,006$; $p_{\text{perm}} = 0,007$) (см. таблицу).

При оценке функционального потенциала полиморфного варианта rs805303 гена *BAG6* согласно материалам онлайн-ресурса HaploReg (v.4.1) получено, что изучаемый SNP локализован в области гистоновых меток H3K27ac и H3K9ac, маркирующих активные энхансеры и промоторы соответственно, в патогенетически значимых для развития ПЭ и ЗРП тканях

Ассоциации GWAS-значимых полиморфных локусов генов-кандидатов артериальной гипертензии с развитием преэклампсии у беременных с задержкой роста плода

Associations of GWAS-significant polymorphic loci of arterial hypertension candidate genes with the development of PE in pregnant women with FGR

Локус (ген)	Аллели, генотипы	Беременные с ПЭ и ЗРП ($n=87$), % (n)	Беременные с ЗРП ($n=107$), % (n)	OR (95% ДИ)	p
rs4387287 (<i>STN1</i>)	A	13,64 (21)	19,71 (41)	0,79 (0,56—1,11)	0,19
	C	86,36 (133)	80,29 (167)	1,26 (0,89—1,77)	
	AA	2,60 (2)	3,85 (4)	1,21 (0,48—3,01)	0,81
	AC	22,08 (17)	31,73 (33)	0,64 (0,41—0,98)	0,09
	CC	75,32 (58)	64,42 (67)	1,44 (0,95—2,17)	0,08
	Но/Не (P_{HWE})	0,220/0,235 (0,620)	0,317/0,316 (1,000)	—	—
	Минорный аллель А (аллельная модель)	—	—	0,64 (0,36—1,14)	0,12
	AA против AC против CC (аддитивная модель)	—	—	0,65 (0,36—1,15)	0,13
	AA+AC против CC (доминантная модель)	—	—	0,59 (0,30—1,14)	0,11
	AA против AC+CC (рецессивная модель)	—	—	0,66 (0,12—3,73)	0,64
rs805303 (<i>BAG6</i>)	A	31,33 (52)	45,28 (96)	0,50 (0,32—0,79)	0,003
	G	68,67 (114)	54,72 (116)	1,99 (1,27—3,12)	
	AA	13,25 (11)	16,04 (17)	0,80 (0,33—1,94)	0,74
	AG	36,14 (30)	56,49 (62)	0,40 (0,21—0,76)	0,004
	GG	50,60 (42)	25,47 (27)	3,00 (1,55—5,80)	0,001
	Но/Не (P_{HWE})	0,361/0,430 (0,199)	0,585/0,495 (0,079)	—	—
	Минорный аллель А (аллельная модель)	—	—	0,55 (0,38—0,84)	0,006
	AA против AG против GG (аддитивная модель)	—	—	0,53 (0,34—0,84)	0,006
	AA+AG против GG (доминантная модель)	—	—	0,53 (0,34—0,84)	0,0004
	AA против AG +GG (рецессивная модель)	—	—	0,80 (0,35—1,85)	0,59
rs1173771 (<i>AC025459.1</i>)	A	43,37 (72)	42,06 (90)	1,13 (0,85—1,48)	0,42
	G	56,63 (94)	57,94 (124)	0,89 (0,67—1,17)	
	AA	16,87 (14)	17,76 (19)	1,36 (0,80—2,31)	0,28
	AG	53,01 (44)	48,60 (52)	0,89 (0,60—1,32)	0,60
	GG	30,12 (25)	33,64 (36)	0,94 (0,62—1,43)	0,83
	Но/Не (P_{HWE})	0,530/0,491 (0,654)	0,486/0,487 (1,000)	—	—
	Минорный аллель А (аллельная модель)	—	—	1,05 (0,70—1,59)	0,79
	AA против AG против GG (аддитивная модель)	—	—	1,05 (0,69—1,60)	0,79
	AA +AG против AG (доминантная модель)	—	—	1,17 (0,63—2,18)	0,60
	AA против AG +GG (рецессивная модель)	—	—	0,93 (0,44—2,01)	0,87
rs932764 (<i>PLCE1</i>)	A	43,37 (72)	43,33 (91)	1,10 (0,83—1,44)	0,52
	G	56,63 (94)	56,67 (119)	0,91 (0,69—1,19)	
	AA	10,84 (9)	20,95 (22)	0,93 (0,58—1,49)	0,83
	AG	65,06 (54)	46,67 (47)	1,09 (0,74—1,60)	0,73
	GG	24,10 (20)	34,29 (36)	0,96 (0,62—1,49)	0,93
	Но/Не (P_{HWE})	0,650/0,491 (0,004)	0,317/0,316 (1,000)	—	—
	Минорный аллель А (аллельная модель)	—	—	1,00 (0,66—1,51)	0,99
	AA против AG против GG (аддитивная модель)	—	—	1,00 (0,65—1,54)	0,99
	AA +AG против AG (доминантная модель)	—	—	1,64 (0,86—1,51)	0,13
	AA против AG +GG (рецессивная модель)	—	—	0,45 (0,19—1,06)	0,07

Примечание. OR — показатель отношения шансов; 95% ДИ — 95% доверительный интервал для отношения шансов; p — уровень значимости; Но — гетерозиготность наблюдаемая; Не — гетерозиготность ожидаемая; P_{HWE} — уровень значимости отклонения от закономерности Харди—Вайнберга. ЗРП — задержка роста плода; ПЭ — преэклампсия. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

(в культуре мезенхимальных и иммунных клеток, головном мозге, надпочечниках плода и др.) и в регионе регуляторных мотивов ДНК к транскрипционному фактору *SACD*. Изучаемый полиморфный вариант сильно сцеплен ($r^2 \geq 0,8$) с 10 SNPs, которые также обуславливают значимые эпигенетические эффек-

ты в организме человека. Особенно следует отметить среди SNPs, находящихся в неравновесии по сцеплению с исследуемым полиморфизмом, rs1046089 гена *PRRC2A* ($r^2=0,86$, $D=0,97$), являющийся missense-мутацией и обуславливающий замену аминокислоты аргинин на аминокислоту гистидин (Arg1740His)

в белке PRRC2A (Proline-rich and coiled-coil-containing protein 2A). Для данной несинонимической замены определен предикторный класс «PROBABLY DAMAGING» (score — 0,957; чувствительность — 0,78; специфичность — 0,95).

Ген *BAG6* кодирует ремоделирующий ядерный белок, вовлеченный в процессы коррекции нативной структуры полипептидных цепей — молекулярный кошаперон семейства BAG 6. Ген *BAG6*, взаимодействуя с различными сигнальными путями, участвует в регуляции молекулярных механизмов, обладающих различной степенью вовлеченности в определенные звенья патогенеза ПЭ и ЗРП. Так, ген *BAG6* индуцирует процесс апоптоза во время стресса эндоплазматического ретикулума, контролирует аутофагию митохондрий, опосредует гибель клеток, вызванную повреждением ДНК, участвует в регуляции цитотоксичности естественных киллеров (NK-клеток) и секреции провоспалительных цитокинов [20—23]. Согласно материалам GWAS-каталога, полиморфный вариант rs805303 гена *BAG6* показал ассоциации с различными параметрами АД, которые достигли полногеномного уровня значимости ($p \leq 5 \times 10^{-8}$) по данным двух GWAS-исследований (на момент обращения к GWAS-каталогу, март 2022 г.). В работе G.V. Ehret и соавт. (2011) установлено, что аллель G изучаемого полиморфного локуса сопряжен с более высокими показателями уровня САД ($p=1,5 \times 10^{-11}$), ДАД ($p=3,0 \times 10^{-11}$) и развитием АГ ($p=1,1 \times 10^{-10}$) в европейской популяции [24]. В то же время «протективный» аллель А rs805303 гена *BAG6* ассоциирован со снижением уровня САД согласно данным работы P. Surendran и соавт. (2016) [25], что полностью согласуется с полученными в настоящем исследовании данными о роли аллеля А полиморфного варианта rs805303 гена *BAG6* как защитного генетического фактора в отношении развития ПЭ у беременных с ЗРП.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Molina LCG, Odibo L, Zientara S, Običan SG, Rodriguez A, Stout M, Odibo AO. Validation of Delphi procedure consensus criteria for defining fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020;56(1):61-66. <https://doi.org/10.1002/uog.20854>
- Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Зафириди Н.В., Федюнина И.А., Асланов А.Г. Ранняя задержка роста плода: новый подход к выбору тактики ведения. *Акушерство и гинекология*. 2021;9:42-49. Timohina EV, Strizhakov AN, Zafiridi NV, Fedjunina IA, Aslanov AG. Early fetal growth retardation: a new approach to the choice of management tactics. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;9:42-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565aig.2021.9.42-49>
- Colella M, Frerot A, Novais ARB, Baud O. Neonatal and Long-Term Consequences of Fetal Growth Restriction. *Current Pediatric Reviews*. 2018;14(4):212-218. <https://doi.org/10.21741573396314666180712114531>
- Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *Journal of Physiology*. 2016;594(4):807-823. <https://doi.org/10.1113JP271402>
- Железова М.Е., Зефирова Т.П., Каныуков С.С. Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности. *Практическая медицина*. 2019;17(4):8-14. Zhelezova ME, Zephirova TP, Kanyukov SS. Fetal growth retardation: modern approaches to the diagnosis and management of pregnancy. *Prakticheskaya medicina*. 2019;17(4):8-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.320002072-1757-2019-4-8-14>
- Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;137(2):16-28. <https://doi.org/10.1097AOG.0000000000004251>
- Ефремова О.А. Изучение роли межлокусных взаимодействий генов фоланового цикла и матриксных металлопротеиназ в формировании задержки роста плода. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2022;8(1):36-55.

ВЫВОДЫ

В настоящей работе выявлены ассоциации GWAS-значимого для артериальной гипертензии полиморфного локуса rs805303 гена *BAG6* с развитием преэклампсии у беременных с задержкой роста плода (согласно аллельной ($OR = 0,55$; $p_{perm} = 0,006$), доминантной ($OR = 0,33$; $p_{perm} = 0,0002$) и аддитивной ($OR = 0,53$; $p_{perm} = 0,007$) генетическим моделям). Полиморфный вариант rs805303 гена *BAG6* оказывает значимые эпигенетические эффекты (локализуется в функционально активном регионе генома, который выполняет функции энхансеров и промоторов в различных органах и тканях, а также является местом связывания с транскрипционным фактором CACD. Кроме того, rs1046089 гена *PRRC2A*, который находится в неравновесии по сцеплению с изучаемым SNP, представляет собой missense-мутацию, для которой установлен предикторный класс «PROBABLY DAMAGING» (score — 0,957; чувствительность — 0,78; специфичность — 0,95).

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Чурносков М.И.
Сбор и обработка материала — Абрамова М.Ю., Пономаренко И.В., Батлущая И. В.,
Статистический анализ данных — Пономаренко И.В., Ефремова О. А.
Написание текста — Абрамова М.Ю., Орлова В.С.
Редактирование — Сорокина И. Н., Чурносков М.И.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

- Efremova OA. Studying the role of interlocus interactions of folate cycle genes and matrix metalloproteinases in the formation of fetal growth retardation. *Research Results in Biomedicine*. 2022;8(1):36-55. (In Russ.).
https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-3
8. Nardoza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VM, Lobo TF, Peixoto AB, Araujo Júnior E. Fetal growth restriction: current knowledge. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2017;295(5):1061-1077.
https://doi.org/10.1007/s00404-017-4341-9
 9. Marasciulo F, Orabona R, Fratelli N, Fichera A, Valcamonica A, Ferrari F, Odicino FE, Sartori E, Prefumo F. Preeclampsia and late fetal growth restriction. *Minerva Obstetrics and Gynecology*. 2021;73(4):435-441.
https://doi.org/10.23736/S2724-606X.21.04809-7
 10. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). Клинические рекомендации. 2022. *Nedostatochnyj rost ploda, trebuyushchij predostavleniya medicinskoj pomoshchi materi (zaderzhka rosta ploda). Klinicheskie rekomendacii*. 2022.
 11. Golovchenko O, Abramova M, Ponomarenko I, Churnosov M. Functionally significant polymorphisms of ESR1 and PGR and risk of intrauterine growth restriction in population of central Russia. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;253:52-57.
https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.045
 12. Головченко О.В. Молекулярно-генетические детерминанты преэклампсии. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2019;5(4):139-149.
Golovchenko OV. Molecular genetic determinants of pre-eclampsia. *Research Results in Biomedicine*. 2019;5(4):139-149. (In Russ.).
https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11
 13. Сереброва В.Н., Трифонова Е.А., Степанов В.А. Эволюционно-генетический анализ роли регуляторных участков гена *CORO2A* в формировании наследственной предрасположенности к преэклампсии у русских и якутов. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2018;4(3):38-48.
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. (In Russ.).
https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-4
 14. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол). М. 2016. *Gipertenzivnye rasstrojstva vo vremya beremennosti, v rodah i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya. Klinicheskie rekomendacii (protokol)*. М. 2016. (In Russ.).
 15. 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. *Taiwan Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;58(3):390-395.
https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.11.035
 16. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PI, Daly MJ, Sham PC. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *American Journal of Human Genetics*. 2007;81(3):559-575.
https://doi.org/10.1086/519795
 17. Ward LD, Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Research*. 2016;44(D1):877-881.
https://doi.org/10.1093/nargk1340
 18. GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science*. 2020;369(6509):1318-1330.
https://doi.org/10.1126/science.aaz1776
 19. Adzhubei I, Jordan DM, Sunyaev SR. Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Current Protocols in Human Genetics*. 2013;7:7.20.
https://doi.org/10.1002/0471142905.hg0720s76
 20. Ragimbeau R, El Kebriti L, Sebti S, Fourgous E, Boulahtouf A, Arena G, Espert L, Turtoi A, Gongora C, Houede N, Pattingre S. BAG6 promotes PINK1 signaling pathway and is essential for mitophagy. *FASEB Journal*. 2021;35(2):e21361.
https://doi.org/10.1096/fj.202000930R
 21. Chu Y, Dong X, Kang Y, Liu J, Zhang T, Yang C, Wang Z, Shen W, Huo H, Zhuang M, Lu J, Liu Y. The Chaperone BAG6 Regulates Cellular Homeostasis between Autophagy and Apoptosis by Holding LC3B. *iScience*. 2020;23(11):101708.
https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101708
 22. Krenciute G, Liu S, Yucer N, Shi Y, Ortiz P, Liu Q, Kim BJ, Odejimi AO, Leng M, Qin J, Wang Y. Nuclear BAG6-UBL4A-GET4 complex mediates DNA damage signaling and cell death. *The Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(28):20547-20557.
https://doi.org/10.1074/jbc.M112.443416
 23. Ponath V, Hoffmann N, Bergmann L, Mäder C, Alashkar Alhamwe B, Preußner C, Pogge von Strandmann E. Secreted Ligands of the NK Cell Receptor NKp30: B7-H6 Is in Contrast to BAG6 Only Marginally Released via Extracellular Vesicles. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(4):2189.
https://doi.org/10.3390/ijms22042189
 24. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature*. 2011;478(7367):103-109.
https://doi.org/10.1038/nature10405
 25. Surendran P, Drenos F, Young R, Warren H, Cook JP, Manning AK, Grarup N, Sim X, Barnes DR, Witkowska K, Staley JR, Tragante V, Tukiainen T, Yaghootkar H, Masca N, Freitag DF, Ferreira T, Giannakopoulou O, Tinker A, Harakalova M, Mihailov E, Liu C, Kraja AT, Fallgaard Nielsen S, Rasheed A, Samuel M, Zhao W, Bonnycastle LL, Jackson AU, Narisu N, Swift AJ, Southam L, Marten J, Huyghe JR, Stančáková A, Fava C, Ohlsson T, Matchan A, Stirrups KE, Bork-Jensen J, Gjesing AP, Kontto J, Perola M, Shaw-Hawkins S, Havulinna AS, Zhang H, Donnelly LA, Groves CJ, Rayner NW, Neville MJ, Robertson NR, Ylorkas AM, Herzig KH, Kajantie E, Zhang W, Willems SM, Lannfelt L, Malarba G, Soranzo N, Trabetti E, Verweij N, Evangelou E, Moayyeri A, Vergnaud AC, Nelson CP, Poveda A, Varga TV, Caslake M, de Craen AJ, Trompet S, Luan J, Scott RA, Harris SE, Dominiczak AF, Marioni R, Menni C, Farmaki AE, Hallmans G, Renström F, Huffman JE, Hassinen M, Burgess S, Vasani RS, Felix JF; CHARGE-Heart Failure Consortium; Uria-Nickelsen M, Malarstig A, Reily DF, Hoek M, Vogt T, Lin H, Lieb W, EchoGen Consortium; Traylor M, Markus HF; METASTROKE Consortium; Highland HM, Justice AE, Marouli E; GIANT Consortium; Lindström J, Uusitupa M, Komulainen P, Lakka TA, Rauramaa R, Polasek O, Rudan I, Rolandsson O, Franks PW, Dedoussis G, Spector TD; EPIC-InterAct Consortium; Jousilahti P, Männistö S, Deary IJ, Starr JM, Langenberg C, Wareham NJ, Brown MJ, Dominiczak AF, Connell JM, Jukema JW, Sattar N, Ford I, Packard CJ, Esko T, Mägi R, Metspalu A, de Boer RA, van der Meer P, van der Harst P; Lifelines Cohort Study; Gambaro G, Ingelsson E, Lind L, de Bakker PI, Numans ME, Brandslund I, Christensen C, Petersen ER, Korpi-Hyövälti E, Oksa H, Chambers JC, Kooner JS, Blakemore AI, Franks S, Jarvelin MR, Husemoen LL, Linneberg A, Skaaby T, Thuesen B, Karpe F, Tuomilehto J, Doney AS, Morris AD, Palmer CN, Holmen OL, Hveem K, Willer CJ, Tuomi T, Groop L, Käräjämäki A, Palotie A, Ripatti S, Salomaa V, Alam DS, Shafiq Majumder AA, Di Angelantonio E, Chowdhury R, McCarthy MI, Poulter N, Stanton AV, Sever P, Amouyel P, Arveiler D, Blanken-

berg S, Ferrières J, Kee F, Kuulasmaa K, Müller-Nurasyid M, Veronesi G, Virtamo J, Deloukas P; Wellcome Trust Case Control Consortium; Elliott P; Understanding Society Scientific Group; Zeggini E, Kathiresan S, Melander O, Kuusisto J, Laakso M, Padmanabhan S, Porteous D, Hayward C, Scotland G, Collins FS, Mohlke KL, Hansen T, Pedersen O, Boehnke M, Stringham HM; EPIC-CVD Consortium; Frossard P, Newton-Cheh C; CHARGE+ Exome Chip Blood Pressure Consortium; Tobin MD, Nordest-

gaard BG; T2D-GENES Consortium; GoT2DGenes Consortium; ExomeBP Consortium; CHD Exome+ Consortium; Caulfield MJ, Mahajan A, Morris AP, Tomaszewski M, Samani NJ, Saleheen D, Asselbergs FW, Lindgren CM, Danesh J, Wain LV, Butterworth AS, Howson JM, Munroe PB. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. *Nature Genet.* 2016;48(10):1151-1161. <https://doi.org/10.1038/ng.3654>

Поступила 01.08.2022

Received 01.08.2022

Принята к печати 26.10.2022

Accepted 26.10.2022