

Полиморфный локус rs1799945 гена *HFE* определяет риск развития тяжелого течения преэклампсии

М.Ю. Абрамова[✉], И.В. Пономаренко, В.С. Орлова, И.В. Батлущкая, О.А. Ефремова, М.И. Чурносков

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

Аннотация

Обоснование. Преэклампсия (ПЭ) – осложнение гестации, которое влияет не только на показатели материнской и перинатальной смертности, но и на качество жизни женщин, перенесших ПЭ, а также их детей в дальнейшей жизни, что определяет своевременность и актуальность поиска ранних маркеров развития данного осложнения беременности, в том числе и генетических детерминант.

Цель. Оценить ассоциации полиморфизма GWAS-значимых генов-кандидатов артериальной гипертензии с развитием ПЭ тяжелого течения.

Материалы и методы. Всем женщинам, включенным в настоящее исследование (217 женщин с ПЭ тяжелого течения и 498 индивидуумов с физиологически протекающей беременностью), выполнено молекулярно-генетическое исследование пяти GWAS-значимых полиморфных локусов генов-кандидатов артериальной гипертензии (rs1799945 *HFE*, rs805303 *BAG6*, rs4387287 *OBFC1*, rs633185 *ARHGAP42*, rs2681472 *ATP2B1*) и оценено соответствие эмпирического распределения аллельных вариантов и генотипов теоретически ожидаемому в рамках закона Харди–Вайнберга (при $p_{\text{bonf}} \leq 0,01$). Ассоциативный поиск производился с использованием логистического регрессионного анализа, рассчитывались показатели отношения шансов и его 95% доверительный интервал в программе PLINK v. 2.050. Для полиморфизмов, показавших значимые ассоциации с ПЭ тяжелого течения, рассмотрены их регуляторные эффекты при использовании международных проектов по функциональной геномике (GTExportal, HaploReg (v4.1), PolyPhen-2).

Результаты. Генотип GG полиморфного локуса rs1799945 гена *HFE* достоверно ассоциирован с повышением риска развития ПЭ тяжелого течения в рамках рецессивной генетической модели (отношение шансов 2,41; $p_{\text{perm}}=0,01$). Полиморфизм rs1799945 гена *HFE* локализован в области гистоновых меток H3K4me1 и H3K4me3 в патогенетически значимых для развития ПЭ органах и тканях, расположен в эволюционно консервативном регионе, находится в области гиперчувствительности к ДНКазе-1. Локус rs1799945 гена *HFE* определяет missense-мутацию (аспарагиновая кислота заменяет аминокислоту гистидин в положении 63 в белке Hereditary hemochromatosis protein), для данной missense-мутации определен предикторный потенциал «BENIGN».

Заключение. Полиморфный локус rs1799945 гена *HFE* ассоциирован с высоким риском развития ПЭ тяжелого течения.

Ключевые слова: преэклампсия, факторы риска, ген, *HFE*, однонуклеотидный полиморфизм

Для цитирования: Абрамова М.Ю., Пономаренко И.В., Орлова В.С., Батлущкая И.В., Ефремова О.А., Чурносков М.И. Полиморфный локус rs1799945 гена *HFE* определяет риск развития тяжелого течения преэклампсии. Гинекология. 2023;25(2):234–238. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202062

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

The polymorphic locus rs1799945 of the *HFE* gene determines the risk of severe preeclampsia

Maria Yu. Abramova[✉], Irina V. Ponomarenko, Valentina S. Orlova, Irina V. Batlutskaya, Olga A. Efremova, Mikhail I. Churnosov

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia;

Abstract

Background. Preeclampsia (PE) is a gestation complication that affects not only maternal and perinatal mortality but also the quality of life of women who have undergone PE, as well as their children in later life, which determines the urgency and relevance of the search for early markers of this complication of pregnancy, including genetic determinants.

Aim. To evaluate the associations of GWAS-related hypertension candidate genes with the occurrence of severe PE.

Materials and methods. All patients included in this study (217 females with severe PE and 498 females with physiological pregnancies) underwent a molecular genetic study of five GWAS-significant polymorphic loci of arterial hypertension candidate genes (rs1799945 *HFE*, rs805303 *BAG6*, rs4387287 *OBFC1*, rs633185 *ARHGAP42*, rs2681472 *ATP2B1*) and assessed the compliance of the empirical distribution of allelic variants and genotypes theoretically expected under Hardy–Weinberg law (at $p_{\text{bonf}} \leq 0.01$). The associative search was performed using logistic regression analysis, and the odds ratio and its 95% confidence interval were calculated in PLINK v. 2.050. For polymorphisms that showed significant associations with severe PE, their regulatory effects were considered when using international projects on functional genomics (GTExportal, HaploReg (v4.1), PolyPhen-2).

Results. The GG genotype of the rs1799945 polymorphic locus of the *HFE* gene is significantly associated with an increased risk of severe PE within the recessive genetic model (odds ratio 2.41; $p_{\text{perm}}=0.01$). The polymorphism of rs1799945 of the *HFE* gene is localized in the histone markers H3K4me1 and H3K4me3 in pathogenetically significant organs and tissues for the development of PE, located in an evolutionarily conserved region located in the area of hypersensitivity to DNase-1. The rs1799945 locus of the *HFE* gene determines the missense mutation (aspartic acid replaces the amino acid histidine at position 63 in the Hereditary hemochromatosis protein) with the “BENIGN” predictor potential.

Conclusion. The rs1799945 polymorphic locus of the *HFE* gene is associated with a high risk of severe PE.

Keywords: preeclampsia, risk factors, gene, *HFE*, single nucleotide polymorphism

For citation: Abramova MYu, Ponomarenko IV, Orlova VS, Batlutskaya IV, Efremova OA, Churnosov MI. The polymorphic locus rs1799945 of the *HFE* gene determines the risk of severe preeclampsia. Gynecology. 2023;25(2):234–238. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202062

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Абрамова Мария Юрьевна – аспирант каф. медико-биологических дисциплин Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ.
E-mail: abramova_myu@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0002-1406-2515

[✉]Maria Yu. Abramova – Graduate Student, Belgorod State National Research University. E-mail: abramova_myu@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0002-1406-2515

Введение

Преэклампсия (ПЭ) считается одним из наиболее опасных осложнений беременности, клиническими проявлениями которого являются артериальная гипертензия (АГ), протеинурия, дисфункция различных органов и систем, впервые возникающие после 20-й недели гестации [1]. ПЭ осложняет течение беременности в 2–8% всех случаев, оказывая значительное влияние на структуру материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Так, в странах с неблагоприятным социально-экономическим развитием материнская смертность в результате развития гипертензивных расстройств беременности достигает 26%, а риск развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний в отдаленном будущем у женщин с ПЭ в 2–5 раз выше, чем у женщин с физиологическим течением беременности. Примерно 1/3 женщин с ПЭ требуется досрочное родоразрешение вне зависимости от гестационного возраста плода, что непосредственно сопряжено с недоношенностью. Установлено, что у детей, рожденных от женщин, беременность которых осложнена ПЭ, отмечается высокий риск развития в отдаленном будущем респираторных нарушений, патологий нервной системы и почек, сердечно-сосудистых заболеваний, инсулинорезистентности. Перинатальная смертность при беременности, осложненной ПЭ, составляет 5,2 на 1 тыс. случаев, тогда как при физиологическом течении беременности – 3,6 на 1 тыс. случаев, а при ранней манифестации ПЭ (до 34-й недели гестации) риск мертворождения повышается в 7 раз [2–4].

В настоящее время принято считать, что раннее формирование ПЭ сопряжено с нарушением плацентации в первые месяцы гестации, а материнские факторы лежат в основе позднего развития ПЭ (после 34-й недели). Однако, несмотря на широкое изучение данного осложнения беременности многими научными коллективами и наличием множества выдвинутых теорий, этиология и патогенез ПЭ так и остаются полностью не изученными [5]. Результаты большинства научных исследований определяют ПЭ как многофакторное заболевание, в развитии которого вклад генетических детерминант составляет более 55% [6, 7]. На данный момент определено более 100 однонуклеотидных полиморфных локусов (SNP) различных групп генов-кандидатов, ассоциированных с ПЭ [8, 9]. Однако следует отметить, что полученные результаты зачастую противоречивы и не подтверждаются при проведении репликативных исследований на выборках, включающих представителей других популяций и рас, что диктует необходимость дальнейшего изучения роли генетических факторов в формировании ПЭ [10].

Цель исследования – оценить ассоциации полиморфизма GWAS-значимых генов-кандидатов АГ с развитием ПЭ тяжелого течения.

Материалы и методы

В выборки для данной работы вошли 217 женщин с ПЭ тяжелого течения и 498 индивидуумов с физиологически протекающей гестацией. Все женщины находились под наблюдением врачей – акушеров-гинекологов Перинатального центра ОГБУЗ «Белгородская клиническая больница Святителя Иоасафа» и дали добровольное согласие на участие в настоящем исследовании. В изучаемые выборки включались женщины русского этноса, которые родились и проживали на территории Центрального Черноземья России и не имели между собой родственных связей. Верификация диагноза ПЭ осуществлялась на основании наличия АГ (диастолическое артериальное давление – ДАД ≥ 90 мм рт. ст. и/или систолическое артериальное давление – САД ≥ 140 мм рт. ст.) и протеинурии ($\geq 0,3$ г/сут). Оценка степени тяжести ПЭ проводилась согласно критериям, указанным в клинических рекомендациях «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016 г.). Диагноз ПЭ тяжелого течения устанавливался при регистрации тяжелой АГ (ДАД – более 110 мм рт. ст. и/или САД – более 160 мм рт. ст.) и суточной протеинурии более 5 г/л в сочетании с одним или более параметрами, свидетельствующими о сопутствующем развитии полиорганной недостаточности [11]. Клиническое, клинико-анамнестическое и клинико-лабораторное обследование беременных проведено на сроке родоразрешения, под контролем этического комитета медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ.

Всем женщинам с ПЭ и лицам контрольной группы проведено молекулярно-генетическое исследование пяти полиморфных локусов генов-кандидатов, которые показали значимую ассоциативную связь с развитием АГ согласно материалам каталога полногеномных исследований (GWAS): rs1799945 *HFE*, rs805303 *BAG6*, rs4387287 *OBFC1*, rs633185 *ARHGAP42*, rs2681472 *ATP2B1*. Выбор данных полиморфных маркеров (и последующее их включение в исследование) обусловлен наличием статистически значимых ($p \leq 5 \times 10^{-8}$) ассоциаций с развитием АГ по данным двух и более GWAS-исследований, а также существенным регуляторным потенциалом согласно материалам онлайн-ресурса HaploReg (v.4.1) (<http://compbio.mit.edu/HaploReg>) и базы данных GTExportal (<http://www.gtexportal.org/>). Проведен анализ эмпирического распределения аллелей и генотипов на его соответствие теоретически ожидаемому согласно закону Харди–Вайнберга (за статистически значимые принимались отклонения, соответствующие $p_{\text{bonf}} \leq 0,01$) в изучаемых выборках. Выявление ассоциаций исследуемых полиморфных маркеров с формированием ПЭ тяжелого течения производилось с использованием логистического регрессионного анализа, в рамках которого тестировались четыре

Пономаренко Ирина Васильевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. медико-биологических дисциплин Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0002-5652-0166

Орлова Валентина Семеновна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. E-mail: orlova@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0002-2364-1375

Батлукская Ирина Витальевна – д-р биол. наук, доц., зав. каф. биотехнологии и микробиологии Института фармации, химии и биологии ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. E-mail: bat@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0003-0068-6586

Ефремова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. факультетской терапии Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. E-mail: efremova@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0003-4967-2556

Чурнов Михаил Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. медико-биологических дисциплин Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0003-1254-6134

Irina V. Ponomarenko – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Belgorod State National Research University. E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0002-5652-0166

Valentina S. Orlova – D. Sci. (Med.), Prof., Belgorod State National Research University. E-mail: orlova@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0002-2364-1375

Irina V. Batlutskaya – D. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Belgorod State National Research University. E-mail: bat@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0003-0068-6586

Olga A. Efremova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Belgorod State National Research University. E-mail: efremova@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0003-4967-2556

Mikhail I. Churnosov – D. Sci. (Med.), Prof., Belgorod State National Research University. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0003-1254-6134

генетические модели: аллельная, доминантная, рецессивная и аддитивная, с введением поправок на ковариаты (возраст, наследственная отягощенность по ПЭ, индекс массы тела до беременности). При проведении генетического анализа осуществлялась коррекция на множественные сравнения с применением адаптивного пермутационного теста (prrgm), статистически значимым считался уровень $p_{perm} < 0,05$. Характер ассоциативных связей изучаемых полиморфных вариантов с формированием ПЭ тяжелого течения оценивался согласно показателям отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала – ДИ для ОШ. Указанные статистические вычисления производились в программе PLINK v. 2.050 (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink>).

Для полиморфных маркеров, которые показали значимые ассоциации с развитием ПЭ тяжелого течения, рассмотрена их связь с уровнем транскрипционной активности (eQTL) и альтернативного сплайсинга (sQTL) генов с использованием онлайн ресурса GTExportal. С помощью онлайн программы HaploReg (v4.1) изучены их эпигенетические эффекты, оценка предиктивного класса несинонимичных замен (missense-мутаций) проведена с использованием базы данных PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>).

Результаты

Анализ соответствия эмпирического распределения генотипов теоретически ожидаемому согласно закономерности Харди–Вайнберга (вводилась поправка Бонферрони на количество анализируемых локусов $p_{bonf} \leq 0,01; 0,05/5$) показал соответствие по всем рассмотренным полиморфным локусам генов-кандидатов АГ (rs1799945 *HFE*, rs805303 *BAG6*, rs4387287 *OBFC1*, rs633185 *ARHGAP42*, rs2681472 *ATP2B1*).

Выявлена ассоциативная связь полиморфного маркера rs1799945 гена *HFE* с развитием ПЭ тяжелого течения. Установлено, что генотип GG rs1799945 гена *HFE* достоверно ассоциирован с повышением риска развития ПЭ тяжелого течения согласно рецессивной генетической модели (ОШ 2,41, 95% ДИ 1,06–5,45; $p=0,03$; $p_{perm}=0,01$); табл. 1.

Полиморфный вариант rs1799945 гена *HFE* показал статистически значимые ассоциации ($p \leq 5 \times 10^{-8}$) с различными параметрами артериального давления (АД) и АГ по данным восьми GWAS-исследований (на момент обращения к GWAS-каталогу – май 2022 г.). Установлено, что аллель G исследуемого полиморфного варианта является «рисковым» и ассоциирован с повышением уровня АД (САД, ДАД, среднее АД), в то время как аллель С имеет проективное значение в отношении развития АГ и связан с более низкими цифровыми значениями параметров АД, что полностью согласуется с полученными нами данными о «рисковой» роли генотипа GG полиморфизма rs1799945 гена *HFE* для развития ПЭ тяжелого течения.

Согласно материалам онлайн-ресурса HaploReg (v4.1) установлено, что полиморфный локус rs1799945 гена *HFE* локализован в области гистоновых меток, маркирующих энхансеры (модификация H3K4me1) и промоторы (модификация H3K4me3) в патогенетически значимых для развития ПЭ органах и тканях: трофобласте, амнионе, плаценте, головном мозге взрослого человека, культуре мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (Epigenome ID: E025) и гемопоэтических стволовых клетках (Epigenome ID: E036) взрослого организма и др. Также rs1799945 гена *HFE* расположен в функционально активном регионе генома, который считается эволюционно консервативным и является областью гиперчувствительности к ДНКазе-1. Согласно базам данных HaploReg (v4.1) и PolyPhen-2 выявлено, что полиморфизм rs1799945 гена *HFE* относится к missense-мутациям и

обуславливает замену аминокислоты гистидина на аспарагиновую кислоту в положении 63 (His63Asp) в полипептиде HFE (Hereditary hemochromatosis protein). Предикторный потенциал данной missense-мутации определен как «BENIGN» (чувствительность – 0,92, специфичность – 0,86, score – 0,142). По данным онлайн-ресурса GTExportal, полиморфный локус rs1799945 ассоциирован со снижением экспрессии генов *BTN2A3P*, *HFE*, *GUSBP2*, *RP11-457M11.5* и *TRIM38* в подкожной жировой клетчатке, надпочечниках, тканях щитовидной железы взрослого человека и повышением экспрессии генов *HIST1H3E*, *SLC17A1*, *SLC17A3*, и *U91328.19* в подкожной жировой клетчатке, надпочечниках, различных отделах головного мозга, матке взрослого человека и др.

Ген *HFE* расположен на коротком плече 6 хромосомы в положении 6p21.3. и детерминирует синтез одноименного гликопротеина HFE (homeostatic iron regulator), который сходен по структуре с белками главного комплекса гистосовместимости I класса (MHC-I) [12]. Ген *HFE* является одним из ключевых регуляторов метаболизма железа – контролирует захват связанного с трансферрином железа из плазмы и экспрессию железорегулирующего гормона гепсидина, а также определяет развитие гемохроматоза. Мутация H63D (rs1799945) данного гена обуславливает легкое течение гемохроматоза без выраженных клинических проявлений, сопровождающееся лишь увеличением концентрации сывороточного железа [13, 14]. В свою очередь ионы железа (Fe^{2+} и Fe^{3+}) и металлосодержащие ферменты потенцируют образование активных форм кислорода с последующей избыточной активацией процессов перекисного окисления липидов, что играет существенную роль в повреждении ДНК и РНК, эндотелиальной дисфункции, апоптозе и др. [15, 16]. Также установлено, что низкое внутриклеточное содержание железа в макрофагах ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов, а более высокий уровень способствует развитию провоспалительного ответа, что в совокупности с интенсификацией перекисного окисления липопротеинов способствует эндотелиальной дисфункции и индуцирует развитие атеросклероза [17]. Перегрузка железом связана с метаболическими нарушениями (сопряжено с развитием инсулинорезистентности и повышенного содержания атерогенных форм липопротеинов) [18]. В работе X. Wang и соавт. представлены данные об ассоциации повышенного содержания сывороточного железа (ОШ 1,07; 95% ДИ 1,02–1,12; $p < 0,01$) и трансферрина (ОШ 1,19; 95% ДИ 1,08–1,32; $p < 0,01$), вызванные мутациями гена *HFE* (rs1800562 и rs1799945), с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа, который является одним из факторов риска развития ПЭ [17]. Таким образом, молекулярные механизмы, регулируемые геном *HFE*, в той или иной степени вовлечены в звенья патогенеза как на начальном этапе нарушения плацентации, так и на стадии формирования «материнского синдрома» при ПЭ.

Заключение

В ходе настоящего исследования установлена связь полиморфного маркера rs1799945 гена *HFE* с развитием ПЭ тяжелого течения. Генотип GG полиморфизма rs1799945 гена *HFE* достоверно ассоциирован с повышенным риском развития ПЭ тяжелого течения в рамках рецессивной генетической модели (ОШ 2,41; 95% ДИ 1,06–5,45; $p=0,03$; $p_{perm}=0,01$). Полиморфный локус rs1799945 гена *HFE* оказывает существенные функциональные эффекты в организме человека: расположен в эволюционно консервативном регионе, находится в области гиперчувствительности к ДНКазе-1, локализован в области гистоновых маркирующих энхансеры (H3K4me1) и промоторы (H3K4me3) в патогенетически значимых для раз-

Таблица 1. Характеристика ассоциативных связей GWAS-значимых полиморфных локусов генов-кандидатов АГ с формированием ПЭ тяжелого течения**Table 1. Relationships of GWAS-significant polymorphic loci of arterial hypertension candidate genes with severe preeclampsia**

Локусы (ген)	Аллели, генотипы	ПЭ тяжелого течения (n=217), % (абс.)	Контрольная группа (n=498), % (абс.)	ОШ (95% ДИ)	P
rs1799945 (<i>HFE</i>)	G	18,31 (78)	19,86 (197)	0,90 (0,66–1,22)	0,54
	C	81,69 (348)	80,14 (795)	1,10 (0,81–1,49)	
	GG	6,07 (13)	2,42 (12)	2,60 (1,09–6,22)	0,02
	GC	25,23 (54)	34,88 (173)	0,63 (0,43–0,91)	0,01
	CC	68,69 (147)	62,70 (311)	1,30 (0,91–1,86)	0,14
	Ho/He (P_{HWE})	0,25/0,30 0,04	0,35/0,32 0,03		
	Минорный аллель G (аллельная модель)			0,90 (0,68–1,21)	0,48
	GG vs GC vs CC (аддитивная модель)			0,90 (0,67–1,21)	0,49
GG + GC vs CC (доминантная модель)			0,75 (0,53–1,06)	0,11	
GG vs GC + CC (рецессивная модель)			2,41 (1,06–5,45)	0,03	
rs805303 (<i>BAG6</i>)	A	33,95 (146)	39,62 (393)	0,78 (0,61–1,00)	0,05
	G	66,05 (284)	60,38 (599)	1,27 (1,00–1,62)	
	AA	10,70 (23)	15,93 (79)	0,63 (0,37–1,06)	0,08
	AG	46,51 (100)	47,38 (235)	0,96 (0,69–1,34)	0,89
	GG	42,79 (92)	36,69 (182)	1,29 (0,91–1,81)	0,14
	Ho/He (P_{HWE})	0,46/0,45 0,65	0,47/0,48 0,85		
	Минорный аллель A (аллельная модель)			0,78 (0,61–1,04)	0,06
	AA vs AG vs GG (аддитивная модель)			0,78 (0,62–1,04)	0,06
AA + AG vs GG (доминантная модель)			0,77 (0,56–1,07)	0,13	
AA vs AG + GG (рецессивная модель)			0,63 (0,39–1,03)	0,07	
rs4387287 (<i>OBFC1</i>)	A	15,15 (60)	19,30 (181)	0,74 (0,53–1,03)	0,08
	C	84,85 (336)	80,70 (757)	1,33 (0,96–1,86)	
	AA	1,52 (3)	2,99 (14)	0,50 (0,11–1,88)	0,40
	AC	27,27 (54)	32,62 (153)	0,77 (0,52–1,13)	0,20
	CC	71,21 (141)	64,39 (302)	1,36 (0,93–1,99)	0,10
	Ho/He (P_{HWE})	0,27/0,26 0,58	0,33/0,31 0,37		
	Минорный аллель A (аллельная модель)			0,74 (0,54–1,03)	0,07
	AA vs AC vs CC (аддитивная модель)			0,74 (0,53–1,02)	0,06
AA + AC vs CC (доминантная модель)			0,73 (0,51–1,05)	0,09	
AA vs AC + CC (рецессивная модель)			0,50 (0,14–1,76)	0,28	
rs633185 (<i>ARHGAP42</i>)	G	27,86 (117)	28,59 (283)	0,96 (0,74–1,25)	0,83
	C	72,14 (303)	71,41 (707)	1,03 (0,79–1,34)	
	GG	6,19 (13)	7,07 (35)	0,86 (0,42–1,74)	0,79
	GC	43,33 (91)	43,03 (213)	1,01 (0,72–1,42)	1,00
	CC	50,48 (106)	49,90 (247)	1,02 (0,73–1,43)	0,95
	Ho/He (P_{HWE})	0,43/0,40 0,31	0,43/0,41 0,27		
	Минорный аллель G (аллельная модель)			0,96 (0,75–1,24)	0,78
	GG vs GC vs CC (аддитивная модель)			0,96 (0,74–1,25)	0,77
GG + GC vs CC (доминантная модель)			0,97 (0,71–1,35)	0,89	
GG vs GC + CC (рецессивная модель)			0,87 (0,45–1,68)	0,67	
rs2681472 (<i>ATP2B1</i>)	G	15,51 (67)	13,92 (137)	1,13 (0,81–1,57)	0,48
	A	84,91 (365)	86,08 (847)	0,88 (0,63–1,22)	0,48
	GG	2,78 (6)	1,83 (9)	1,53 (0,47–4,77)	0,60
	GA	25,46 (55)	24,19 (119)	1,07 (0,72–1,57)	0,78
	AA	71,76 (155)	73,98 (364)	0,89 (0,61–1,29)	0,60
	Ho/He (P_{HWE})	0,25/0,26 0,61	0,24/0,24 1,00		
	Минорный аллель G (аллельная модель)			1,14 (0,83–1,56)	0,43
	GG vs GA vs AA (аддитивная модель)			1,13 (0,83–1,56)	0,43
GG + GA vs AA (доминантная модель)			1,12 (0,78–1,60)	0,54	
GG vs GA + AA (рецессивная модель)			1,53 (0,54–4,36)	0,42	

Примечание. Ho – гетерозиготность наблюдаемая, He – гетерозиготность ожидаемая, P_{HWE} – уровень значимости отклонения от закономерности Харди–Вайнберга, полужирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

вития ПЭ органах и тканях (трофобласте, амнионе, плаценте, головном мозге взрослого человека и др.), ассоциирован с экспрессионной активностью генов *BTN2A3P*, *HFE*, *GUSBP2*, *RP11-457M11.5*, *TRIM38*, *HIST1H3E*, *SLC17A1*, *SLC17A3*, *U91328.19* в различных органах и тканях. Локус rs1799945

гена *HFE* определяет missense-мутацию (аспарагиновая кислота заменяет аминокислоту гистидин в положении 63 в белке HFE), для данной missense-мутации определен предикторный потенциал «BENIGN» (чувствительность – 0,92; специфичность – 0,86, score – 0,142).

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО НИУ БелГУ (протокол №4 от 10.04.2015). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Belgorod State University (protocol №4 dated 10.04.2015). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ «Изучение генетических факторов репродуктивного здоровья женщин» (МД-3284.2022.1.4).

Funding source. The study was supported by a grant from the President of the Russian Federation, “Study of genetic factors of reproductive health of women” (МД-3284.2022.1.4).

Литература/References

- US Preventive Services Task Force; Davidson KW, Barry MJ, et al. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;326(12):1186-91. DOI:10.1001/jama.2021.14781
- Bokslag A, van Weissenbruch M, Mol BW, de Groot CJ. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Hum Dev*. 2016;102:47-50. DOI:10.1016/j.earlhumdev.2016.09.007
- ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):1492-5. DOI:10.1097/AOG.0000000000003892
- Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1108-19. DOI:10.1016/j.ajog.2020.08.045
- Staff AC. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *J Reprod Immunol*. 2019;134-5:1-10. DOI:10.1016/j.jri.2019.07.004
- Gray KJ, Kovacheva VP, Mirzakhani H, et al. Risk of pre-eclampsia in patients with a maternal genetic predisposition to common medical conditions: a case-control study. *BJOG*. 2021;128(1):55-65. DOI:10.1111/1471-0528.16441
- 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 Russian)]. DOI:10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-4
- Цахилова С.Г., Акуленко Л.В., Кузнецов В.М., и др. Генетические предикторы преэклампсии (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2017;23(1):110-4 [Tsakhilova SG, Akulenko LV, Kuznecov VM, et al. Genetic predictors of preeclampsia (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(1):110-4 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro2017231110-114
- Reshetnikov E, Ponomarenko I, Golovchenko O. et al. The VNTR polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and blood pressure in women at the end of pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(3):390-5. DOI:10.1016/j.tjog.2018.11.035
- 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 Russian)]. DOI:10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-4
- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., 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. Режим доступа: https://rokb.ru/sites/default/files/pictures/gipertenzivnye_rasstroystva_vo_vremya_beremennosti_v_rodah_i_poslerodovom_periode._preeklampsiya._eklampsiya.pdf. Ссылка активна на 20.07.2022 [Adamyan LV, Artyumuk NV, Belokrinitskaya TE, et al. Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical guidelines (protocol) approved. Ministry of Health of the Russian Federation June 7, 2016 No. 15-4/10/2-3484. Moscow, 2016. Available at: https://rokb.ru/sites/default/files/pictures/gipertenzivnye_rasstroystva_vo_vremya_beremennosti_v_rodah_i_poslerodovom_periode._preeklampsiya._eklampsiya.pdf. Accessed: 20.07.2022 (in Russian)].
- Пальцев И.В., Калинин А.Л. Мутации гена HFE как фактор риска развития гемохроматоза у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. *Проблемы здоровья и экологии*. 2010;4(26):53-7 [Paltsev IV, Kalinin AL. Mutations of gene hfe as a risk factor of hemochromatosis development at patient with chronic diffuse liver diseases. *Health and Ecology Issues*. 2010;4(26):53-7 (in Russian)].
- Sokolova EA, Shadrina AS, Sevost'ianova KS, et al. HFE p.C282Y gene variant is associated with varicose veins in Russian population. *Clin Exp Med*. 2016;16(3):463-70. DOI:10.1007/s10238-015-0377-y
- Hollerer I, Bachmann A, Muckenthaler MU. Pathophysiological consequences and benefits of HFE mutations: 20 years of research. *Haematologica*. 2017;102(5):809-17. DOI:10.3324/haematol.2016.160432
- Циммерман Я.С. Первичный (наследственный) гемохроматоз. *Клиническая медицина*. 2017;95(6):513-8 [Cimmerman YaS. Primary (hereditary) hemochromatosis. *Klinicheskaja meditsina*. 2017;95(6):513-8 (in Russian)]. DOI:10.18821/0023-2149-2017-95-6-513-518
- Орлов Ю.П. Роль ионизированного железа в генерации активных форм O₂ в процессе перекисного окисления липидов и перспективы использования дефероксамина как ингибитора свободнорадикального окисления. *Омский научный вестник*. 2005;2(31):211-5 [Orlov YuP. Rol' ionizirovannogo zheleza v generacii aktivny' x form O₂ v processe perekisnogo okisleniya lipidov i perspektivy' ispol' zovaniya deferoxamina kak ingibitora svobodnoradikal' nogo okisleniya. *Omskii nauchny' i vestnik*. 2005;2(31):211-5 (in Russian)].
- Wang X, Fang X, Zheng W, et al. Genetic Support of A Causal Relationship Between Iron Status and Type 2 Diabetes: A Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(11):e4641-51. DOI:10.1210/clinem/dgab454
- Cornelissen A, Guo L, Sakamoto A, Virmani R, Finn AV. New insights into the role of iron in inflammation and atherosclerosis. *EBioMedicine*. 2019;47:598-606. DOI:10.1016/j.ebiom.2019.08.014

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.05.2023