

Генетические исследования преэклампсии

© М.Ю. АБРАМОВА, М.И. ЧУРНОСОВ

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

Преэклампсия — акушерское осложнение, которое является одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. В настоящее время этиология данной патологии до конца не изучена, однако неоспоримой является роль генетических факторов в развитии преэклампсии, которая составляет, по данным различных авторов, более 50%. Генетические основы преэклампсии активно изучаются во всем мире, однако полученные результаты зачастую фрагментарны и не подтверждаются при проведении воспроизведенных исследований в различных популяциях, что обуславливает актуальность дальнейшего изучения генетических детерминант в формировании данного осложнения беременности. В данной статье представлен обзор русскоязычных и зарубежных публикаций результатов полногеномных, репликативных и/или ассоциативных исследований о роли генетических факторов в развитии преэклампсии, опубликованных за период с 2009 г. по настоящее время в электронных базах данных PubMed, PubMedCentral и eLIBRARY и в каталоге полногеномных исследований (GWAS Catalog).

Ключевые слова: преэклампсия, GWAS, гены вазоактивных гормонов, гены факторов роста, гены метаболизма, гены цитокинов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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., Чурносков М.И. Генетические исследования преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(6):27–34. <https://doi.org/10.17116/rosakush20222206127>

Genetic studies of pre-eclampsia

© M.YU. ABRAMOVA, M.I. CHURNOSOV

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Preeclampsia is an obstetric complication that is a major cause of maternal and perinatal morbidity and mortality. The etiology of this pathology is not well understood, but the role of genetic factors in the development of pre-eclampsia is incontrovertible and has been reported by various authors to be over 50%. The genetic basis of pre-eclampsia has been extensively studied internationally but the findings are often fragmentary and not confirmed by replicated studies in different populations; hence, the need to further investigate the genetic determinants in the formation of this pregnancy complication is urgent. This article provides a review of the Russian and foreign publications about the role of genetic factors in preeclampsia that have been published since 2009 in PubMed, PubMed Central, eLIBRARY, and GWAS Catalog.

Keywords: preeclampsia, GWAS, vasoactive hormone genes, growth factor genes, metabolic genes, cytokine genes.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

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

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 M.Yu., Churnosov M.I. Genetic studies of pre-eclampsia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2022;22(6):27–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20222206127>

Введение

Преэклампсия (ПЭ) представляет собой грозное осложнение гестации, клинически характеризующееся артериальной гипертензией (более 140/90 мм рт.ст.), протеинурией (более 0,3 г/сут) и развитием отеков с нарушением работы различных органов и систем [1]. Согласно данным литературы,

ПЭ осложняет течение беременности в 3–8% и служит одной из основных причин неонатальной и материнской заболеваемости и смертности [2]. Согласно материалам, опубликованным Федеральной службой государственной статистики (Росстат) в Статистическом сборнике 2020 г., отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства осложнили течение беременности в 84,2 случая на 1000 родов [3].

В настоящее время ПЭ рассматривается как мультифакторное заболевание, формирующееся при взаимодействии множества генетических детерминант и факторов окружающей среды [4, 5]. По данным различных авторов, вклад генетической компоненты в развитие данного осложнения беременности составляет более 50%, при этом из них 35% отводится влиянию генотипа матери, 20% — генотипа плода и 13% — «эффекту пары» (взаимодействие генов матери и отца) [6–8]. Генетические основы ПЭ активно изучаются во всем мире, однако полученные данные зачастую фрагментарны и не подтверждаются при проведении репликативных (воспроизведенных, повторных) исследований в различных популяциях, что обуславливает актуальность дальнейшего изучения генетических детерминант в формировании этого осложнения беременности.

Поиск русскоязычных и зарубежных публикаций по результатам полногеномных, репликативных и/или ассоциативных исследований ПЭ осуществляли за период с 2009 г. по настоящее время в электронных базах данных PubMed, PubMedCentral и eLIBRARY и в каталоге полногеномных исследований (GWAS — genome-wide association studies) по ключевым словам: преэклампсия (preeclampsia), гены-кандидаты (candidate genes), GWAS-исследование (GWAS study).

В настоящее время при изучении роли генетических факторов в возникновении и развитии большинства мультифакторных заболеваний, в том числе ПЭ, используется полногеномный поиск ассоциаций (GWAS). На момент обращения (сентябрь 2021 г.) к каталогу полногеномных исследований было опубликовано 3 работы, в результате которых выявлено 34 GWAS-значимых полиморфных локуса, ассоциированных с развитием ПЭ.

Результаты полногеномных исследований, свидетельствующие о роли генетических факторов в развитии преэклампсии

Первое полногеномное исследование, посвященное ПЭ, опубликовано М. Johnson и соавт. в 2012 г. [9]. В этой работе наиболее значимая ассоциация была выявлена для полиморфных локусов rs 7579169 ($p=3,58 \cdot 10^{-07}$) и rs 12711941 ($p=4,26 \cdot 10^{-07}$) гена *INHBB* на выборках, включающих 538 женщин с ПЭ и 540 индивидумов контрольной группы европеоидного происхождения (из Австралии и Новой Зеландии). Однако при проведении репликативного исследования данным научным коллективом среди европейцев норвежской (1134 пациентку с ПЭ и 2263 женщины контрольной группы) и финской (760 пациенток с ПЭ и 759 беременных контрольной группы) популяций статистически значимых ассоциаций с развитием ПЭ не установлено [9].

L. Zhao и соавт. [10] провели GWAS-исследование ПЭ на выборках из 310 беременных с ПЭ и 3133 женщин контрольной группы, включающее проведение 1-го этапа на смешанной выборке НАРО (hyperglycemia and adverse pregnancy outcome) — 133 пациентки и 2917 женщин контрольной группы, и 2-го этапа — репликация на выборке SOPHIA (Study of Pregnancy Hypertension in Iowa), включающей 177 беременных с ПЭ и 116 женщин контрольной группы европеоидного происхождения. При объединении результатов двух этапов данного GWAS-исследования статистически значимых ассоциаций с ПЭ не выявлено. В ев-

ропейской популяции наиболее высокий уровень значимости показал полиморфный локус rs7322722 гена *MYCBP2* ($p=1,23 \cdot 10^{-06}$) [10].

В ходе крупномасштабного метаанализа репликативных исследований, проведенного V. Steinthorsdottir и соавт. [11] на выборках консорциума GOPEC, deCODE, ALSPAC, MoBa, UK Biobank и др., в совокупности включающих 9488 беременных с ПЭ и 157 719 женщин европейской и азиатской популяций, установлена ассоциация ПЭ с пятью полиморфными локусами (rs259983 гена *ZNF831*, $p=2,9 \cdot 10^{-10}$; rs1421085 гена *FTO*, $p=1,2 \cdot 10^{-09}$; rs1918975 гена *MECOM*, $p=1,2 \cdot 10^{-08}$; rs1458038 гена *FGF5*, $p=1,2 \cdot 10^{-08}$; rs10774624 гена *SH2B3*, $p=1,7 \cdot 10^{-08}$). Кроме того, выявлены статистически значимые ($p < 5 \cdot 10^{-8}$) ассоциации данных локусов с параметрами артериального давления, а также полиморфизма rs1421085 *FTO* с индексом массы тела [11].

Активно проводятся репликативные исследования полиморфных локусов генов-кандидатов, показавших статистически значимые ассоциации с формированием различных заболеваний (имеющих единые с ПЭ молекулярные механизмы развития) по данным полногеномных исследований [12, 13]. Так, в работе J. Wan и соавт. [14], проведенной на выборках китайцев (515 пациенток с ПЭ и 703 женщины контрольной группы), выявлена связь генотипа СТ+ТТ и генотипа СС полиморфного маркера rs2681472 гена *ATP2B1* с повышением риска развития ПЭ согласно рецессивной модели (отношение шансов — ОШ 1,29; 95% доверительный интервал — ДИ 1,04–1,59; $p=0,002$). Кроме того, данный полиморфизм показал статистически значимые ассоциации с увеличением различных параметров артериального давления, артериальной гипертонии и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний по данным 9 полногеномных исследований [15–23]. Другой группой ученых из Китая изучались полиморфные маркеры rs4409766, rs1004467 и rs3824755 гена *CYP17A1* и rs2021783 гена *CYP21A2* на выборках из 2002 беременных с ПЭ и 3019 пациенток с физиологически протекающей гестацией. Было доказано, что наличие аллеля Т полиморфного варианта rs2021783 гена *CYP21A2* связано с увеличением риска возникновения умеренной ПЭ (ОШ 1,219; 95% ДИ 1,051–1,413; $p=0,036$), а генотип GG полиморфизма rs3824755 *CYP17A1* является протективным фактором в отношении развития данного осложнения беременности (ОШ 0,766; 95% ДИ 0,629–0,934; $p=0,036$) [24]. По данным GWA-исследования, аллель С rs2021783 гена *CYP21A2* статистически значимо ассоциирован с увеличением систолического (САД), диастолического (ДАД) артериального давления и риском развития артериальной гипертонии ($p=3 \cdot 10^{-3}$, $p=2 \cdot 10^{-12}$, $p=4 \cdot 10^{-11}$ соответственно) [25], а аллель С rs3824755 *CYP17A1* — с повышением уровня систолического САД ($p=9 \cdot 10^{-7}$) [26].

Большое значение имеют работы (не относящиеся к GWAS-исследованиям), направленные на поиск ассоциаций полиморфных вариантов отдельных групп генов-кандидатов, кодирующих единые биологические пути, вовлеченные в патогенез ПЭ, с развитием данного осложнения беременности [27–30].

Согласно многочисленным данным литературы важную роль в патогенезе ПЭ играют гены вазоактивных гормонов (*eNOS*, *ACE*, *AGT*, *AT1R*, *REN*) [31, 32]. Проведен ряд исследований по изучению роли полиморфных вариантов гена эндотелиальной синтазы оксида азота (*eNOS*) в формировании ПЭ. В Сербии был исследован полиморфизм минисателлитного повтора в интроне 4 гена *eNOS*

(VNTR 4b/a) [33] на выборке, включающей 50 женщин с ПЭ и 50 беременных контрольной группы. Гомозиготное носительство по аллелю 4a полиморфизма VNTR 4b/a было достоверно связано с повышенным риском развития ПЭ (ОШ 7,68; 95% ДИ 0,89—65,98; $p < 0,05$) [34]. Другой группой ученых из Пакистана установлена статистически значимая ассоциация аллеля Т (ОШ 1,80; 95% ДИ 1,28—2,52; $p \leq 0,001$) полиморфного варианта G894T (rs1799983) *eNOS* с формированием данного осложнения беременности. В исследовании приняли участие 300 пациенток с ПЭ и 300 представительниц контрольной группы [35]. В работе Л. Просорсиус и соавт. [36] изучалась вовлеченность восьми полиморфных локусов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитие ранней (до 34 нед гестации) и поздней (после 34 нед) ПЭ у жительниц Румынии (87 пациенток с ПЭ и 130 женщин контрольной группы). Выявлены статистически значимые ассоциации четырех полиморфизмов с ранним формированием ПЭ: rs699-M235T гена ангиотензиногена (*AGT*) (MT + TT: ОШ 4,63; $p = 0,002$), rs4762-T174M гена *AGT* (TM + MM: ОШ 4,13; $p = 0,001$), rs2368564-G83A гена ренина (*REN*) (GA + AA: ОШ 3,0; $p = 0,009$) и rs1799988-C344T гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) (TC + CC: ОШ 3,13; $p = 0,007$); и четырех — с поздним развитием ПЭ: rs4340 (инсерционно-делеционный полиморфизм I/D) гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*) (ID+DD: ОШ 4,04; $p = 0,003$), rs4343-A2350G гена *ACE* (AG + GG: ОШ 3,5; $p = 0,0008$), rs5186-A1166C гена рецептора ангиотензина II типа 1 (*AGTR1*) (AC + CC: ОШ 2,73; $p = 0,005$) и rs2368564 гена *REN* (GA + AA: ОШ 2,67; $p = 0,006$) согласно доминантной модели [36]. Аналогичное исследование было проведено и в России на выборках, включающих 100 пациенток с ПЭ тяжелого течения и 100 женщин с неосложненным течением беременности. Было изучено девять полиморфных вариантов различных генов вазоактивных гормонов: *AGT* (rs699 — 704T>C, rs4762 — 521C>T), *AGTR1* (rs5186 — 1166A>C), *AGTR2* (rs1403543 — 1675G>A), *eNOS3* (rs2070744 — 786T>C, rs1799983 — 894G>C), *ADD1* (альфа-аддукцин) (rs4961 — 1378G>T), *CYP11B2* (rs1554653551 — 304C>T), *GNB3* (гуанин нуклеотидсвязывающий белок бета-3) (rs5443 — 825C>T) [37]. Только аллель С полиморфного маркера rs2070744 *eNOS3* продемонстрировал взаимосвязь с повышением риска развития ПЭ (ОШ 2,49; 95% ДИ 1,61—3,85; $p < 0,0001$) [38].

Большое число работ посвящено изучению полиморфизма генов факторов роста (*EGF*, *VEGF*, *FGFR2*, *IGF1*, *TGFβ1* и др.) [39]. В ходе метаанализа 23 исследований, включающего в общей сложности 2597 беременных с ПЭ и 3075 женщин с физиологически протекающей беременностью, было установлено, что наличие в генотипе аллеля Т полиморфизма +936C/T (rs3025039) гена фактора роста эндотелия сосудов типа А (*VEGFA*) повышает риск развития ПЭ у представителей как у европеоидной, так и у монголоидной расы (ОШ 1,434; 95% ДИ 1,120—1,836; $p = 0,004$), а аллель С полиморфного локуса —634G/C (rs2010963) гена *VEGFA* ассоциирован с высоким риском развития ПЭ только в европеоидной популяции (ОШ 1,428; 95% ДИ 1,141—1,778; $p = 0,002$) [40]. В работе М. Атмоско и соавт. [41] проведенной на выборках филиппинок из 165 беременных с ПЭ и 191 женщины контрольной группы, выявлено, что генотип AA полиморфизма rs722503 гена *VEGFR-1* ассоциирован с развитием ПЭ у женщин старше 40 лет (ОШ 1,33; 95% ДИ 0,08—21,58; $p = 0,025$). В рамках исследования М. Белл и соавт. [42], проведенного среди европейцев (181 паци-

ентка с ПЭ и 174 женщины контрольной группы) и афроамериканцев (30 беременных с ПЭ и 30 пациенток с физиологически протекающей беременностью), установлено, что генотип AA полиморфизма rs10121110 гена трансмембранного белка эндоглина (*ENG*) ассоциирован с развитием ПЭ у лиц европеоидного происхождения (ОШ 2,29; 95% ДИ 1,02—5,13; $p = 0,008$). При этом наличие генотипа СТ полиморфного локуса rs4803457 гена трансформирующего фактора роста бета-1 (*TGFβ1*) увеличивает риск развития ПЭ более чем в 7 раз у представительниц негроидной расы (ОШ 7,44; 95% ДИ 1,19—46,41; $p = 0,005$) [42].

Кроме того, активно изучается и роль генов провоспалительных цитокинов (*IL1*, *IL6*, *IL17*, *TNF*) в формировании ПЭ [43, 44]. J. Li и соавт. [45] исследовали выборку, включающую 402 пациенток с ПЭ и 554 беременных контрольной группы. В результате было установлено увеличение риска развития ПЭ при наличии в генотипе аллеля С полиморфного варианта rs315952 гена *IL1RN* (ОШ 1,32; 95% ДИ 1,10—1,58; $p = 0,003$) и аллеля С полиморфизма rs17561 гена *IL1A* (ОШ 1,50; 95% ДИ 1,09—2,06; $p = 0,012$) в китайской популяции [45]. В исследовании Н. Намид и соавт. [46] установлена взаимосвязь аллеля Т (ОШ 2,75; 95% ДИ 1,48—5,12; $p = 0,001$), генотипа СТ (ОШ 5,28; 95% ДИ 2,26—12,33; $p < 0,001$) полиморфизма rs1143634 и генотипа СТ полиморфного маркера rs16944 (ОШ 2,55; 95% ДИ 1,15—5,56; $p = 0,01$) гена интерлейкина-1β (*IL1β*) и повышенным риском развития ПЭ у женщин Судана. В исследовании участвовали 60 беременных с ПЭ и 60 женщин с физиологически протекающей беременностью [46]. В ходе работы, проводимой X. Lang и соавт. [47] среди китайских женщин по изучению вовлеченности генов интерлейкинов: *IL17A* (rs2275913, rs1974226, rs1974226), *IL23A* (rs11171806) и *IL12B* (rs3212227) в формирование ПЭ, были выявлены статистически значимые ассоциации только двух полиморфных вариантов с развитием данного осложнения беременности. В ходе сравнения 115 пациенток с ПЭ и 147 лиц контрольной группы была установлена значимая ассоциация аллеля А (ОШ 1,54; 95% ДИ 1,05—2,25; $p = 0,02$), генотипа GA (ОШ 2,40; 95% ДИ 1,29—4,47; $p = 0,007$) полиморфизма rs2275913 гена *IL-17A* и аллеля А (ОШ 3,27; 95% ДИ 1,44—8,18; $p = 0,004$), генотипа GA (ОШ 3,24; 95% ДИ 1,31—8,53; $p = 0,008$) полиморфного маркера rs11171806 гена *IL23A* с развитием ПЭ [47]. Л.М. Шарафетдинова и соавт. [48] изучили полиморфизм —308 G/A (rs1800629) гена фактора некроза опухоли альфа (*TNF-α*) у 70 беременных с ПЭ и 140 женщин контрольной группы — уроженок республики Татарстан. Выявлена связь генотипа GA rs1800629 гена *TNF-α* (ОШ 1,17; 95% ДИ 0,78—1,77; $p < 0,05$) и повышенного риска развития ПЭ [48].

Не вызывает сомнений вовлеченность генов матриксных металлопротеиназ (*MMP*) в патогенез ПЭ [49, 50]. В работе А. Sakowicz и соавт. [51], проведенной на выборках 86 беременных с ПЭ и 85 женщин с физиологически протекающей беременностью европейской популяции, а также детей, родившихся у этих пациенток (86 и 85 новорожденных соответственно), выявлено, что гены *MMP-1* и *MMP-3* вовлечены в формирование ПЭ. Так, гомозиготное носительство матерью генотипов 1G/1G полиморфизма rs1799750 *MMP-1* и 5A/5A полиморфного локуса rs35068180 *MMP-3* увеличивает риск развития ПЭ более чем в 10 раз (ОШ 10,22; 95% ДИ 2,28—45,8; $p < 0,01$), а наличие генотипа 1G/1G rs179975 *MMP-1* одновременно у матери и плода повышает развития данного осложнения беременности более чем в 2 раза (ОШ 2,39; 95% ДИ 1,01—

5,65; $p < 0,01$) [51]. В ряде исследований, проведенных на выборках арабских женщин, установлено, что генотип СТ полиморфного локуса 1562 C/T (rs3918242) гена *MMP-9* (ОШ 1,62; 95% ДИ 1,03—2,56; $p = 0,03$), генотип ТТ полиморфизма С-799Т (rs11225395) гена *MMP-8* (согласно рецессивной модели ОШ 1,99; 95% ДИ 1,05—3,77; $p = 0,034$) и гаплотип GT rs11568818-rs3918242 генов *MMP-7* и *MMP-9* (ОШ 1,4; 95% ДИ 1,06—1,85; $p = 0,016$) соответственно ассоциированы с развитием ПЭ [52—54].

Особую группу для изучения представляют собой гены, контролирующие метаболический обмен в организме человека. В исследовании, проведенном J. Machado и соавт. [55] на выборках бразильских женщин, включающих 127 беременных с ПЭ, 113 беременных с гестационной гипертензией и 161 пациентку контрольной группы. Были изучены полиморфные маркеры —11391G>A (rs17300539), —11377C>G (rs266729), 45T>G (rs2241766) и 276G>T (rs1501299) гена адипонектина (*ADIPOQ*), регулирующего обмен углеводов и липидов [55]. Было доказано, что только генотип CG rs266729 гена *ADIPOQ* ассоциирован с развитием ПЭ ($p = 0,0075$) [56]. В работе A. Saad и соавт. [57] было установлено повышение риска развития ПЭ у суданских женщин, имеющих генотип AG (ОШ 3,48; 95% ДИ 1,15—10,54; $p = 0,027$) или генотип GG (ОШ 14,19; 95% ДИ 1,77—113,76; $p = 0,012$) полиморфного локуса rs1137101 гена рецептора лептина (*LEPR*). Данные получены на выборках 122 беременных с ПЭ и 122 женщины контрольной группы [57]. P. Andraweera и соавт. [58] изучили полиморфизм rs2059806 рецептора инсулина (*INSR*) на выборках европеоидных женщин: 123 беременные с ПЭ и 1185 беременных с физиологическим течением беременности. Установлена связь повышенного риска развития ПЭ с гомозиготным носительством аллеля А (генотип АА) (ОШ 2,8; 95% ДИ 1,0—7,4; $p = 0,03$) [58].

Неоднозначна роль генов метаболизма фолатов (метилентетрагидрофолатредуктаза (*MTHFR*), метионинсинтаза (*MTR*) и метионинсинтаза-редуктаза (*MTRR*) [59]. В ходе исследования, проведенного V. Osunkalu и соавт. [60], на выборках афроамериканских женщин, включавших

200 беременных с ПЭ и 200 пациенток контрольной группы, выявлена связь повышенного риска развития данного осложнения беременности с наличием аллеля Т полиморфизма С677Т (rs1801133) гена *MTHFR* (ОШ 1,85; 95% ДИ 1,07—3,48; $p = 0,047$) и аллеля G полиморфизма А2756G (rs1805-87) гена *MTR* (ОШ 1,27; 95% ДИ 0,664—2,42; $p = 0,33$). Ученые из Пакистана обследовали 125 женщин с ПЭ и 125 без патологии беременности. Было установлено, что генотип СТ (против СС + ТТ: ОШ 2,79; 95% ДИ 1,18—6,59; $p = 0,046$) и генотип СТ + ТТ (против СС: ОШ 2,91; 95% ДИ 1,29—6,57; $p = 0,0497$) полиморфного варианта rs1801133 гена *MTHFR* ассоциированы с повышенным риском развития ПЭ (согласно свёрхдоминантной и доминантной моделям) [61]. В работе же L. Thomsen и соавт. [62] доказано, что минорный аллель G полиморфного маркера rs17367504 гена *MTHFR* является протективным фактором в отношении развития данного осложнения беременности (ОШ 0,65; 95% ДИ 0,53—0,80; $p < 0,001$). Исследование проведено на выборках, включавших 1006 женщин с ПЭ и 816 беременных контрольной группы европеоидного происхождения [62].

Заключение

Таким образом, проведенный анализ данных зарубежной и отечественной литературы позволяет отметить, что работы по изучению генетических предикторов развития ПЭ на основе полногеномного поиска ассоциаций малочисленны, полученные результаты зачастую не достигают минимального уровня GWAS-значимости ($p < 5 \cdot 10^{-8}$) и имеют низкую воспроизводимость в других популяциях мира. Результаты многочисленных работ по изучению отдельных групп генов-кандидатов ПЭ также неоднозначны и варьируют в зависимости от этнотерриториальных характеристик исследуемых выборок, в том числе в Российской Федерации. Указанные факторы свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения роли однонуклеотидных полиморфных локусов генов-кандидатов в развитии ПЭ.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — М.И. Чурносков
Сбор и обработка материала — М.Ю. Абрамова
Написание текста — М.Ю. Абрамова, М.И. Чурносков
Редактирование — М.И. Чурносков

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Participation of the authors:

Concept and design of the study — M.I. Churnosov
Data collection and processing — M.Yu. Abramova
Text writing — M.Yu. Abramova, M.I. Churnosov
Editing — M.I. Churnosov

Authors declare lack of the conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135:6:1492-1495. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003892>
2. Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25:5:101123. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101123>
3. Состояние здоровья беременных, рожениц, родильниц и новорожденных. *Статистический сборник 2020.* М. 2020. The state of health of pregnant women, women in childbirth, puerperas and newborns. *Statisticheskii sbornik 2020.* М. 2020. (In Russ.).
4. Nirupama R, Divyashree S, Janhavi P, Muthukumar SP, Ravindra PV. Preeclampsia: Pathophysiology and management. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50:2:101975. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101975>
5. Reshetnikov EA, Akulova LY, Dobrodomova IS, Dvornik 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. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16:3:623-632. <https://doi.org/10.1177/1470320313501217>

6. Méhats C, Miralles F, Vaiman D. New perspectives on preeclampsia. *Med Sci (Paris)*. 2017;33:12:1079-1088. (In French.). <https://doi.org/10.1051/medsci/20173312015>
7. Gray KJ, Saxena R, Karumanchi SA. Genetic predisposition to preeclampsia is conferred by fetal DNA variants near FLT1, a gene involved in the regulation of angiogenesis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218:2:211-218. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.562>
8. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019;366:12381. <https://doi.org/10.1136/bmj.12381>
9. Johnson MP, Brennecke SP, East CE, Göring HH, Kent JW, Jr Dyer TD, Said JM, Roten LT, Iversen AC, Abraham LJ, Heinonen S, Kajantie E, Kere J, Kivinen K, Pouta A, Laivuori H, FINNPEC Study Group, Austgulen R, Blangero J, Moses EK. 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>
10. 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>
11. Steinhorsdottir V, McGinnis R, Williams NO, Stefansdottir L, Thorleifsson G, Shooter S, Fadista J, Sigurdsson JK, Auro KM, Berezina G, Borges MC, Bumpstead S, Bybjerg-Grauholm J, Colgiu I, Dolby VA, Dudbridge F, Engel SM, Franklin CS, Frigge ML, Frisbaek Y, Geirsson RT, Geller F, Gretarsdottir S, Gudbjartsson DF, Harmon Q, Hougaard DM, Hegay T, Helgadóttir A, Hjartardóttir T, Jääskeläinen T, Johannsdottir H, Jonsdottir I, Juliusdóttir T, Kalsheker N, Kasimov A, Kemp JP, Kivinen K, Klungsøyr K, Lee WK, Melbye M, Miedzybrodska Z, Moffett A, Najmutdinova D, Nishanova F, Olafsdóttir T, Perola M, Pipkin FB, Poston L, Prescott G, Saevarsdóttir S, Salimbayeva D, Scaife PJ, Skotte L, Staines-Urias E, Stefansson OA, Sørensen KM, Thomsen LCV, Tragante V, Trogstad L, Simpson NAB; FINNPEC Consortium; GOPEC Consortium, Aripova T, Casas JP, Dominiczak AF, Walker JJ, Thorsteinsdottir U, Iversen AC, Feenstra B, Lawlor DA, Boyd HA, Magnus P, Laivuori H, Zakhidova N, Svyatova G, Stefansson K, Morgan L. Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women. *Nat Commun*. 2020;11:1:5976. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19733-6>
12. Smith CJ, Saftlas AF, Spracklen CN, Triche EW, Bjonnes A, Keating B, Saxena R, Breheny PJ, Dewan AT, Robinson JG, Hoh J, Ryckman KK. Genetic risk score for essential hypertension and risk of preeclampsia. *Am J Hypertens*. 2016;29:1:17-24. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv069>
13. Gray KJ, Kovacheva VP, Mirzakhani H, Bjonnes AC, Almoguera B, Wilson ML, Ingles SA, Lockwood CJ, Hakonarson H, McElrath TF, Murray JC, Norwitz ER, Karumanchi SA, Bateman BT, Keating BJ, Saxena R. 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. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16441>
14. Wan JP, Wang H, Li CZ, Zhao H, You L, Shi DH, Sun XH, Lv H, Wang F, Wen ZQ, Wang XT, Chen ZJ. The common single-nucleotide polymorphism rs2681472 is associated with early-onset preeclampsia in Northern Han Chinese women. *Reprod Sci*. 2014;21:11:1423-1427. <https://doi.org/10.1177/1933719114527354>
15. Levy D, Ehret GB, Rice K, Verwoert GC, Launer LJ, Dehghan A, Glazer NL, Morrison AC, Johnson AD, Aspelund T, Aulchenko Y, Lumley T, Köttgen A, Vasán RS, Rivadeneira F, Eiriksdóttir G, Guo X, Arking DE, Mitchell GF, Mattace-Raso FU, Smith AV, Taylor K, Scharpf RB, Hwang SJ, Sijbrands EJ, Bis J, Harris TB, Ganesh SK, O'Donnell CJ, Hofman A, Rotter JJ, Coresh J, Benjamin EJ, Uitterlinden AG, Heiss G, Fox CS, Witteman JC, Boerwinkle E, Wang TJ, Gudnason V, Larson MG, Chakravarti A, Psaty BM, van Duijn CM. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet*. 2009;41:6:677-687. <https://doi.org/10.1038/ng.384>
16. Bakker MK, van der Spek RAA, van Rheenen W, Morel S, Bourcier R, Hostettler IC, Alg VS, van Eijk KR, Koido M, Akiyama M, Terao C, Matsuda K, Walters RG, Lin K, Li L, Millwood IY, Chen Z, Rouleau GA, Zhou S, Rannikmäe K, Sudlow CLM, Houlden H, van den Berg LH, Dina C, Naggara O, Gentric JC, Shotar E, Eugène F, Desal H, Winsvold BS, Børte S, Johnsen MB, Brumpton BM, Sandvei MS, Willer CJ, Hveem K, Zwart JA, Verschuren WMM, Friedrich CM, Hirsch S, Schilling S, Dauvillier J, Martin O; HUNT All-In Stroke; China Kadoorie Biobank Collaborative Group; BioBank Japan Project Consortium; ICAN Study Group; CADISP Group; Genetics and Observational Subarachnoid Haemorrhage (GOSH) Study investigators; International Stroke Genetics Consortium (ISGC), Jones GT, Bown MJ, Ko NU, Kim H, Coleman JRI, Breen G, Zaroff JG, Klijn CJM, Malik R, Dichgans M, Sargurupremraj M, Tatlisumak T, Amouyel P, Debette S, Rinkel GJE, Worrall BB, Pera J, Slowik A, Gaál-Paavola EI, Niemelä M, Jääskeläinen JE, von Und Zu Fraunberg M, Lindgren A, Broderick JP, Werring DJ, Woo D, Redon R, Bijlenga P, Kamatani Y, Veldink JH, Ruigrok YM. Genome-wide association study of intracranial aneurysms identifies 17 risk loci and genetic overlap with clinical risk factors. *Nat Genet*. 2020;52:12:1303-1313. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00725-7>
17. Nikpay M, Goel A, Won HH, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S, Saleheen D, Kyriakou T, Nelson CP, Hopewell JC, Webb TR, Zeng L, Dehghan A, Alver M, Armasu SM, Auro K, Bjonnes A, Chasman DI, Chen S, Ford I, Franceschini N, Gieger C, Grace C, Gustafsson S, Huang J, Hwang SJ, Kim YK, Kleber ME, Lau KW, Lu X, Lu Y, Lyytikäinen LP, Mihailov E, Morrison AC, Perjakova N, Qu L, Rose LM, Salfati E, Saxena R, Scholz M, Smith AV, Tikkanen E, Uitterlinden A, Yang X, Zhang W, Zhao W, de Andrade M, de Vries PS, van Zuydam NR, Anand SS, Bertram L, Beutner F, Dedoussis G, Frossard P, Gauguier D, Goodall AH, Gottesman O, Haber M, Han BG, Huang J, Jalilzadeh S, Kessler T, König IR, Lannfelt L, Lieb W, Lind L, Lindgren CM, Lokki ML, Magnusson PK, Mallick NH, Mehra N, Meitinger T, Memon FU, Morris AP, Nieminen MS, Pedersen NL, Peters A, Rallidis LS, Rasheed A, Samuel M, Shah SH, Sinisalo J, Stirrups KE, Trompet S, Wang L, Zaman KS, Ardisson D, Boerwinkle E, Borecki IB, Bottinger EP, Buring JE, Chambers JC, Collins R, Cupples LA, Danesh J, Demuth I, Elosua R, Epstein SE, Esko T, Feitosa MF, Franco OH, Franzosi MG, Granger CB, Gu D, Gudnason V, Hall AS, Hamsten A, Harris TB, Hazen SL, Hengstenberg C, Hofman A, Ingelsson E, Iribarren C, Jukema JW, Karhunen PJ, Kim BJ, Kooner JS, Kullo IJ, Lehtimäki T, Loos RJJ, Melander O, Metspalu A, März W, Palmer CN, Perola M, Quertermous T, Rader DJ, Ridker PM, Ripatti S, Roberts R, Salomaa V, Sanger DK, Schwartz SM, Seedorf U, Stewart AF, Stott DJ, Thiery J, Zalloua PA, O'Donnell CJ, Reilly MP, Assimes TL, Thompson JR, Erdmann J, Clarke R, Watkins H, Kathiresan S, McPherson R, Deloukas P, Schunkert H, Samani NJ, Farrall M. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet*. 2015;47:10:1121-1130. <https://doi.org/10.1038/ng.3396>
18. Takeuchi F, Akiyama M, Matoba N, Katsuya T, Nakatochi M, Tabara Y, Narita A, Saw WY, Moon S, Spracklen CN, Chai JF, Kim YJ, Zhang L, Wang C, Li H, Li H, Wu JY, Dorajoo R, Nierenberg JL, Wang YX, He J, Bennett DA, Takahashi A, Momozawa Y, Hirata M, Matsuda K, Rakugi H, Nakashima E, Isono M, Shirota M, Hozawa A, Ichihara S, Matsubara T, Yamamoto K, Kohara K, Igase M, Han S, Gordon-Larsen P, Huang W, Lee NR, Adair LS, Hwang MY, Lee J, Chee ML, Sabanayagam C, Zhao W,

- Liu J, Reilly DF, Sun L, Huo S, Edwards TL, Long J, Chang LC, Chen CH, Yuan JM, Koh WP, Friedlander Y, Kelly TN, Bin Wei W, Xu L, Cai H, Xiang YB, Lin K, Clarke R, Walters RG, Millwood IY, Li L, Chambers JC, Kooner JS, Elliott P, van der Harst P; International Genomics of Blood Pressure (iGEN-BP) Consortium, Chen Z, Sasaki M, Shu XO, Jonas JB, He J, Heng CK, Chen YT, Zheng W, Lin X, Teo YY, Tai ES, Cheng CY, Wong TY, Sim X, Mohlke KL, Yamamoto M, Kim BJ, Miki T, Nabika T, Yokota M, Kamatani Y, Kubo M, Kato N. Interethnic analyses of blood pressure loci in populations of East Asian and European descent. *Nat Commun.* 2018;9:1:5052. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07345-0>
19. Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, Karjalainen J, Kurki M, Koshiba S, Narita A, Konuma T, Yamamoto K, Akiyama M, Ishigaki K, Suzuki A, Suzuki K, Obara W, Yamaji K, Takahashi K, Asai S, Takahashi Y, Suzuki T, Shinozaki N, Yamaguchi H, Minami S, Murayama S, Yoshimori K, Nagayama S, Obata D, Higashiyama M, Masumoto A, Koretsune Y; FinnGen, Ito K, Terao C, Yamauchi T, Komuro I, Kadowaki T, Tamiya G, Yamamoto M, Nakamura Y, Kubo M, Murakami Y, Yamamoto K, Kamatani Y, Palotie A, Rivas MA, Daly MJ, Matsuda K, Okada Y. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nat Genet.* 2021;53:10:1415–1424. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x>
 20. Hartiala JA, Han Y, Jia Q, Hilser JR, Huang P, Gukasyan J, Schwartzman WS, Cai Z, Biswas S, Tréguët DA, Smith NL; INVENT Consortium; CHARGE Consortium Hemostasis Working Group; GENIUS-CHD Consortium, Seldin M, Pan C, Mehrabian M, Lusi AJ, Bazeley P, Sun YV, Liu C, Quyyumi AA, Scholz M, Thiery J, Delgado GE, Kleber ME, März W, Howe LJ, Asselbergs FW, van Vugt M, Vlachojannis GJ, Patel RS, Lyytikäinen LP, Kähönen M, Lehtimäki T, Nieminen TVM, Kuukasjärvi P, Laurikka JO, Chang X, Heng CK, Jiang R, Kraus WE, Hauser ER, Ferguson JF, Reilly MP, Ito K, Koyama S, Kamatani Y, Komuro I, Biobank Japan, Stolze LK, Romanoski CE, Khan MD, Turner AW, Miller CL, Aherrahrou R, Civelek M, Ma L, Björkegren JLM, Kumar SR, Tang WHW, Hazen SL, Allayee H. Genome-wide analysis identifies novel susceptibility loci for myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2021;42:9:919–933. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1040>
 21. Koyama S, Ito K, Terao C, Akiyama M, Horikoshi M, Momozawa Y, Matsunaga H, Ieki H, Ozaki K, Onouchi Y, Takahashi A, Nomura S, Morita H, Akazawa H, Kim C, Seo JS, Higasa K, Iwasaki M, Yamaji T, Sawada N, Tsugane S, Koyama T, Ikezaki H, Takashima N, Tanaka K, Arisawa K, Kuriki K, Naito M, Wakai K, Suna S, Sakata Y, Sato H, Hori M, Sakata Y, Matsuda K, Murakami Y, Aburatani H, Kubo M, Matsuda F, Kamatani Y, Komuro I. Population-specific and trans-ancestry genome-wide analyses identify distinct and shared genetic risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet.* 2020;52:11:1169–1177. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0705-3>
 22. Nelson CP, Goel A, Butterworth AS, Kanoni S, Webb TR, Marrouli E, Zeng L, Ntalla I, Lai FY, Hopewell JC, Giannakopoulou O, Jiang T, Hamby SE, Di Angelantonio E, Assimes TL, Bottinger EP, Chambers JC, Clarke R, Palmer CNA, Cubbon RM, Ellinor P, Ermler R, Evangelou E, Franks PW, Grace C, Gu D, Hingorani AD, Howson JMM, Ingelsson E, Kastrati A, Kessler T, Kyriakou T, Lehtimäki T, Lu X, Lu Y, März W, McPherson R, Metspalu A, Pujades-Rodriguez M, Ruusalepp A, Schadt EE, Schmidt AF, Sweeting MJ, Zalloua PA, AlGhalayini K, Keavney BD, Kooner JS, Loos RJF, Patel RS, Rutter MK, Tomaszewski M, Tzoulaki I, Zeggini E, Erdmann J, Dedoussis G, Björkegren JLM; EPIC-CVD Consortium; CARDIoGRAMplusC4D; UK Biobank CardioMetabolic Consortium CHD working group, Schunkert H, Farrall M, Danesh J, Samani NJ, Watkins H, Deloukas P. Association analyses based on false discovery rate implicate new loci for coronary artery disease. *Nat Genet.* 2017;49:9:1385–1391. <https://doi.org/10.1038/ng.3913>
 23. Liu C, Kraja AT, Smith JA, Brody JA, Franceschini N, Bis JC, Rice K, Morrison AC, Lu Y, Weiss S, Guo X, Palmas W, Martin LW, Chen YD, Surendran P, Drenos F, Cook JP, Auer PL, Chu AY, Giri A, Zhao W, Jakobsdottir J, Lin LA, Stafford JM, Amin N, Mei H, Yao J, Voorman A; CHD Exome+ Consortium; ExomeBP Consortium; GoT2DGenes Consortium; T2D-GENES Consortium, Larson MG, Grove ML, Smith AV, Hwang SJ, Chen H, Huan T, Kosova G, Stitzel NO, Kathiresan S, Samani N, Schunkert H, Deloukas P; Myocardial Infarction Genetics and CARDIoGRAM Exome Consortia, Li M, Fuchsberger C, Pattaro C, Gorski M; CKDGen Consortium, Kooperberg C, Papanicolaou GJ, Rossouw JE, Faul JD, Kardia SL, Bouchard C, Raffel LJ, Uitterlinden AG, Franco OH, Vasan RS, O'Donnell CJ, Taylor KD, Liu K, Bottinger EP, Gottesman O, Daw EW, Giulianini F, Ganesh S, Salfati E, Harris TB, Launer LJ, Dörr M, Felix SB, Rettig R, Völzke H, Kim E, Lee WJ, Lee IT, Sheu WH, Tsosie KS, Edwards DR, Liu Y, Correa A, Weir DR, Völker U, Ridker PM, Boerwinkle E, Gudnason V, Reiner AP, van Duijn CM, Borecki IB, Edwards TL, Chakravarti A, Rotter JI, Psaty BM, Loos RJ, Fornage M, Ehret GB, Newton-Cheh C, Levy D, Chasman DI. Meta-analysis identifies common and rare variants influencing blood pressure and overlapping with metabolic trait loci. *Nat Genet.* 2016;48:10:1162–1170. <https://doi.org/10.1038/ng.3660>
 24. Hou B, Jia X, Deng Z, Liu X, Liu H, Yu H, Liu S. Exploration of CYP21A2 and CYP17A1 polymorphisms and preeclampsia risk among Chinese Han population: a large-scale case-control study based on 5021 subjects. *Hum Genomics.* 2020;14:1:33. <https://doi.org/10.1186/s40246-020-00286-0>
 25. Lu X, Wang L, Lin X, Huang J, Charles Gu C, He M, Shen H, He J, Zhu J, Li H, Hixson JE, Wu T, Dai J, Lu L, Shen C, Chen S, He L, Mo Z, Hao Y, Mo X, Yang X, Li J, Cao J, Chen J, Fan Z, Li Y, Zhao L, Li H, Lu F, Yao C, Yu L, Xu L, Mu J, Wu X, Deng Y, Hu D, Zhang W, Ji X, Guo D, Guo Z, Zhou Z, Yang Z, Wang R, Yang J, Zhou X, Yan W, Sun N, Gao P, Gu D. Genome-wide association study in Chinese identifies novel loci for blood pressure and hypertension. *Hum Mol Genet.* 2015;24:3:865–874. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu478>
 26. Gouveia MH, Bentley AR, Leonard H, Meeks KAC, Ekoru K, Chen G, Nalls MA, Simonsick EM, Tarazona-Santos E, Lima-Costa MF, Adeyemo A, Shriner D, Rotimi CN. Trans-ethnic meta-analysis identifies new loci associated with longitudinal blood pressure traits. *Sci Rep.* 2021;11:1:4075. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83450-3>
 27. 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. 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. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy.* 2018;4:3:38–48 (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-4>
 28. Pretscher J, Ruebner M, Ekici AB, Rödl M, Huebner H, Schwitulla J, Titzmann A, Hartwig C, Beckmann MW, Fasching PA, Schneider MO, Schwenke E. Genetic variations in estrogen and progesterone pathway genes in preeclampsia patients and controls in Bavaria. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;303:4:897–904. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05812-y>
 29. Agius A, Sultana R, Camenzuli C, Calleja-Agius J, Balzan R. An update on the genetics of pre-eclampsia. *Minerva Ginecol.* 2018;70:4:465–479. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.17.04150-8>
 30. Головченко О.В., Пономаренко И.В., Чурносоев М.И. Полиморфизм rs5918 гена ITGB3 повышает риск развития преэ-

- клампсии у беременных с задержкой роста плода. *Гинекология*. 2021;23:4:330-334.
Golovchenko OV, Ponomarenko IV, Churnosov MI. The rs5918 polymorphism in the ITGB3 gene increases the risk for preeclampsia in pregnant women with fetal growth retardation. *Ginekologiya*. 2021;23:4:330-334. (In Russ.).
<https://doi.org/10.26442/20795696.2021.4.200863>
31. Заварин В.В., Калинин М.Н., Радьков О.В. Роль межгенных взаимодействий вазоактивных генов в формировании предрасположенности к преэклампсии. *Фундаментальные исследования*. 2011;11:1:36-38.
Zavarin VV, Kalinkin MN, Rad'kov OV. The role of intergenic interactions of vasoactive genes in the formation of predisposition to preeclampsia. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011;11:1:36-38. (In Russ.).
 32. Wang C, Zhou X, Liu H, Huang S. Three polymorphisms of renin-angiotensin system and preeclampsia risk. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2020;37:12:3121-3142.
<https://doi.org/10.1007/s10815-020-01971-8>
 33. Reshetnikov E, Ponomarenko I, Golovchenko O, Sorokina I, Batlutskaya I, Yakunchenko T, Dvornik 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 J Obstet Gynecol*. 2019;58:3:390-395.
<https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.11.035>
 34. Slijvancanin Jakovljevic T, Kontic-Vucinic O, Nikolic N, Carkic J, Stamenkovic J, Soldatovic I, Milasin J. Association between endothelial nitric oxide synthase (eNOS) -786 T/C and 27-bp VNTR 4b/a polymorphisms and preeclampsia development. *Reprod Sci*. 2021;28:12:3529-3539.
<https://doi.org/10.1007/s43032-021-00632-0>
 35. Shaheen G, Jahan S, Bibi N, Ullah A, Faryal R, Almajwal A, Afsar T, Al-Disi D, Abulmeaty M, Al Khuraif AA, Arshad M, Razak S. Association of endothelial nitric oxide synthase gene variants with preeclampsia. *Reproductive health*. 2021;18:1:163.
<https://doi.org/10.1186/s12978-021-01213-9>
 36. Procopciuc LM, Nemeti G, Buzdugan E, Iancu M, Stamatian F, Caracostea G. Renin-angiotensin system gene variants and risk of early- and late-onset preeclampsia: A single center case-control study. *Pregnancy hypertension*. 2019;18:1-8.
<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.08.006>
 37. Sousa AC, Reis RP, Pereira A, Borges S, Freitas AI, Guerra G, Gouveia S, Góis T, Nóbrega L, Rodrigues M, Henriques E, Freitas S, Ornelas I, Pereira D, Brehm A, Mendonça MI. Polimorfismos genéticos associados ao aparecimento de hipertensão arterial numa população portuguesa [Genetic polymorphisms associated with the onset of arterial hypertension in a portuguese population]. *Acta Med Port*. 2018;31:10:542-550. Portuguese.
<https://doi.org/10.20344/amp.9184>
 38. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Страмбовская Н.Н., Колмакова К.А. Вазоактивные гены как молекулярно-генетические предикторы тяжелой преэклампсии. *Гинекология*. 2019;21:1:10-13.
Belokrinskaya TE, Frolova NI, Strambovskaya NN, Kolmakova KA. Vasoactive genes as molecular and genetic predictors of severe preeclampsia. *Ginekologiya*. 2019;21:1:10-13. (In Russ.).
<https://doi.org/10.26442/20795696.2019.1.190231>
 39. Головченко О.В., Абрамова М.Ю., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Лocus rs833061 гена VEGFA у беременных с преэклампсией ассоциирован с весом новорожденного. *Генетика*. 2021;57:9:1100-1105.
Golovchenko OV, Abramova MYu, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Locus rs833061 of the VEGF gene in pregnant women with preeclampsia is associated with newborn weight. *Genetika*. 2021;57:9:1100-1105. (In Russ.).
<https://doi.org/10.1134/S1022795421090039>
 40. Wang X, Sun T, Chen G, Gao H. Association between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and pre-eclampsia susceptibility: an updated meta-analysis. *Immunol Invest*. 2020;49:1-2:120-133.
<https://doi.org/10.1080/08820139.2019.1659812>
 41. Amosco MD, Villar VA, Naniong JM, David-Bustamante LM, Jose PA, Palmes-Saloma CP. VEGF-A and VEGFR1 SNPs associate with preeclampsia in a Philippine population. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38:7:578-585.
<https://doi.org/10.3109/10641963.2016.1174252>
 42. Bell MJ, Roberts JM, Founds SA, Jeyabalan A, Terhorst L, Conley YP. Variation in endoglin pathway genes is associated with preeclampsia: a case-control candidate gene association study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:82.
<https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-82>
 43. Chen A, Zhao H, Wang J, Zhang R, Liu J, Zhao X, Li C, Jia X, Li X, Lin Y, Guo M, Li S, Liu C, Li Y, Liu S. Haplotype analysis of candidate genes involved in inflammation and oxidative stress and the susceptibility to preeclampsia. *J Immunol Res*. 2020;2020:4683798.
<https://doi.org/10.1155/2020/4683798>
 44. Радьков О.В., Коричкина Л.Н., Сизова О.В., Вольф Ю.В., Парамонова Е.К. Полиморфизмы генов цитокинов и восприимчивость к ранней и поздней преэклампсии. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;6:78.
Rad'kov OV, Korichkina LN, Sizova OV, Vol'f YuV, Paramonova EK. Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to early and late preeclampsia. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017;6:78. (In Russ.).
 45. Li J, Liu M, Zong J, Tan P, Wang J, Wang X, Ye Y, Liu S, Liu X. Genetic variations in IL1A and IL1RN are associated with the risk of preeclampsia in Chinese Han population. *Sci Rep*. 2014;4:5250.
<https://doi.org/10.1038/srep05250>
 46. Hamid HM, Abdalla SE, Sidig M, Adam I, Hamdan HZ. Association of VEGFA and IL1 β gene polymorphisms with preeclampsia in Sudanese women. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8:3:e1119.
<https://doi.org/10.1002/mgg3.1119>
 47. Lang X, Liu W, Hou Y, Zhao W, Yang X, Chen L, Yan Q, Cheng W. IL-17A polymorphism (rs2275913) and levels are associated with preeclampsia pathogenesis in Chinese patients. *BMC Med Genomics*. 2021;14:1:5.
<https://doi.org/10.1186/s12920-020-00840-8>
 48. Шарафетдинова Л.М., Мазитова А.М., Кравцова О.А., Мальцева Л.И., Юпатов Е.Ю. Ассоциация полиморфизма генов некоторых провоспалительных цитокинов с риском развития преэклампсии. *Практическая медицина*. 2015;86:1:37-40.
Sharafetdinova LM, Mazitova AM, Kravtsova OA, Mal'tseva LI, Yupatov EYu. Association of gene polymorphisms of some pro-inflammatory cytokines with the risk of developing preeclampsia. *Prakticheskaya meditsina*. 2015;86:1:37-40. (In Russ.).
 49. Espino Y Sosa S, Flores-Pliego A, Espejel-Nuñez A, Medina-Bastidas D, Vadillo-Ortega F, Zaga-Clavellina V, Estrada-Gutierrez G. New Insights into the Role of Matrix Metalloproteinases in Preeclampsia. *Int J Mol Sci*. 2017;18:7:1448.
<https://doi.org/10.3390/ijms18071448>
 50. Овчарова В.С. Вовлеченность гена матриксной металлопротеиназы-3 в развитие преэклампсии. *Фундаментальные исследования*. 2013;12:3:522-524.
Ovcharova V-S. Involvement of the matrix metalloproteinase-3 gene in the development of preeclampsia. Involvement of the matrix metalloproteinase-3 gene in the development of preeclampsia. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013;12:3:522-524. (In Russ.).
 51. Sakowicz A, Lisowska M, Biesiada L, Rybak-Krzyszowska M, Gach A, Sakowicz B, Grzesiak M, Huras H, Pietrucha T. Association of maternal and fetal single-nucleotide polymorphisms in

- metalloproteinase (MMP1, MMP2, MMP3, and MMP9) genes with preeclampsia. *Dis Markers*. 2018; 2018:1371425. <https://doi.org/10.1155/2018/1371425>
52. Gannoun MBA, Raguema N, Zitouni H, Mehdi M, Seda O, Mahjoub T, Lavoie JL. MMP-2 and MMP-9 polymorphisms and preeclampsia risk in Tunisian Arabs: a case-control study. *J Clin Med*. 2021;10:12:2647. <https://doi.org/10.3390/jcm10122647>
 53. Rahimi Z, Zangeneh M, Rezaeyan A, Shakiba E, Rahimi Z. MMP-8 C-799T and MMP-8 C+17G polymorphisms in mild and severe preeclampsia: Association between MMP-8 C-799T with susceptibility to severe preeclampsia. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40:2:175-178. <https://doi.org/10.1080/10641963.2017.1346115>
 54. Rahimi Z, Kazemian L, Malek-Khosravi S, Najafi F, Rahimi Z. Matrix metalloproteinase-7 A-181G and its interaction with matrix metalloproteinase-9 C-1562T polymorphism in preeclamptic patients: association with malondialdehyde level and severe preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291:1:45-51. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3376-4>
 55. Machado JS, Palei AC, Amaral LM, Bueno AC, Antonini SR, Duarte G, Tanus-Santos JE, Sandrim VC, Cavalli RC. Polymorphisms of the adiponectin gene in gestational hypertension and pre-eclampsia. *Journal of human hypertension*. 2014;28:2:128-132. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.53>
 56. Таянский Д.А., Денисенко А.Д. Влияние адипонектина на обмен углеводов, липидов и липопротеинов: анализ сигнальных механизмов. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18:2:103-111. Tanyanskii DA, Denisenko AD. The influence of adiponectin on carbohydrates, lipids, and lipoproteins metabolism: analysis of signaling mechanisms. *Ozhirenie i metabolism*. 2021;18:2:103-111. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet12754>
 57. Saad A, Adam I, Elzaki SEG, Awooda HA, Hamdan HZ. Leptin receptor gene polymorphisms c.668A>G and c.1968G>C in Sudanese women with preeclampsia: a case-control study. *BMC Med Genet*. 2020;21:1:162. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01104-z>
 58. Andraweera PH, Gatford KL, Dekker GA, Leemaqz S, Jayasekara RW, Dissanayake VHW, McCowan L, Roberts CT. The INSR rs2059806 single nucleotide polymorphism, a genetic risk factor for vascular and metabolic disease, associates with pre-eclampsia. *Reprod Biomed Online*. 2017;34:4:392-398. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.001>
 59. Ефремова О.А. Изучение ассоциации полиморфных локусов генов фолатного цикла с развитием синдрома задержки роста плода 2—3 степени. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020;6:1:37-50. Efremova OA. The study of the association of polymorphic loci of the folate cycle genes with the development of the 2—3-degree fetal growth restriction syndrome. *Nauchnye resul'taty biomeditsinski-kh issledovaniy*. 2020;6:1:37-50. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-4>
 60. Osunkalu VO, Taiwo IA, Makwe CC, Quao RA. Methylene tetrahydrofolate reductase and methionine synthase gene polymorphisms as genetic determinants of pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2020;20:7-13. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.02.001>
 61. Khidri FF, Waryah YM, Ali FK, Shaikh H, Ujjan ID, Waryah AM. MTHFR and F5 genetic variations have association with preeclampsia in Pakistani patients: a case control study. *BMC Med Genet*. 2019;20:1:163. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0905-9>
 62. Thomsen LC, McCarthy NS, Melton PE, Cadby G, Austgulen R, Nygård OK, Johnson MP, Brennecke S, Moses EK, Børge L, Iversen AC. The antihypertensive MTHFR gene polymorphism rs17367504-G is a possible novel protective locus for preeclampsia. *Journal of hypertension*. 2017;35:1:132-139. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001131>

Поступила 28.02.2022

Received 28.02.2022

Принята к печати 29.03.2022

Accepted 29.03.2022