



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-4

УДК 575.16

# Полиморфизм rs34845949 гена *SASH1* ассоциирован с риском развития преэклампсии

Е.А. Решетников

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,

ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация

Автор для переписки: Е.А. Решетников ([reshetnikov@bsu.edu.ru](mailto:reshetnikov@bsu.edu.ru))

## Резюме

**Актуальность:** Преэклампсия (ПЭ) – мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й недели), характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией ( $\geq 0,3$  г/л в суточной моче), нередко, отеками и проявлениями полиорганной/полисистемной дисфункции/недостаточности. **Цель исследования:** Оценить связи полиморфизма дифференциально экспрессирующихся генов плаценты с риском формирования преэклампсии. **Материалы и методы:** Для проведения исследования была сформирована выборка из 366 беременных с преэклампсией и 631 женщин контрольной группы. Мультиплексное генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) дифференциально экспрессирующихся генов плаценты было осуществлено с помощью метода масспектрометрии MALDI-TOF. Для исследования было отобрано 7 SNPs четырех генов (*PAPPA2*, *SASH1*, *RDH13*, *PPP1R12C*). Для оценки ассоциаций SNPs с риском формирования преэклампсии использовали лог-линейный регрессионный анализ в рамках трех генетических моделей (аддитивная, рецессивная, доминантная). **Результаты:** Установлено, что аллель С rs34845949 *SASH1* связан с развитием преэклампсии в рамках аддитивной (ОШ=1,27, 95%ДИ 1,01-1,59,  $p=0,042$ ) и доминантной (ОШ=1,35, 95%ДИ 1,01-1,82,  $p=0,043$ ) моделей взаимодействия аллелей. Также выявлено, что rs34845949 *SASH1* обладает важным регуляторным значением: расположен в сайте модифицированных гистонов в областях энхансеров в 6 тканях, в ДНКза-гиперчувствительном сайте в 7 тканях, сайте связывания с регуляторным белком USF1, в домене связывания с двумя факторами транскрипции: Foxl1\_1, Pou2f2\_known11. **Заключение:** Аллель С rs34845949 *SASH1* является фактором риска развития преэклампсии (OR=1,27-1,35) у беременных Центрально-Черноземного региона России.

**Ключевые слова:** беременность; преэклампсия; генетический полиморфизм; *SASH1*

**Для цитирования:** Решетников ЕА. Полиморфизм rs34845949 гена *SASH1* ассоциирован с риском развития преэклампсии. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(1):44-55. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-4

# rs34845949 polymorphism of the SASH1 gene is associated with the risk of preeclampsia

Evgeny A. Reshetnikov 

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

Corresponding author: Evgeny A. Reshetnikov (reshetnikov @bsu.edu.ru)

## Abstract

**Background:** Preeclampsia (PE) is a multisystem pathological condition that occurs in the second half of pregnancy (after the 20th week), characterized by arterial hypertension in combination with proteinuria ( $\geq 0.3$  g/L in daily urine), often, edema and manifestations of multiple organ/polysystemic dysfunction/failure. **The aim of the study:** To assess the relationship of polymorphism of differentially expressed genes of the placenta with the risk of preeclampsia. **Materials and methods:** For the study, a sample of 366 pregnant women with preeclampsia and 631 women in the control group was formed. Multiplex genotyping of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of differentially expressed placental genes was performed using MALDI-TOF spectrometry. Seven SNPs of four genes were selected for the study (*PAPPA2*, *SASH1*, *RDH13*, *PPP1R12C*). To assess the associations of SNPs with the risk of preeclampsia, we used log-linear regression analysis in three genetic models (additive, recessive, dominant). **Results:** Allele C rs34845949 *SASH1* is associated with the development of preeclampsia within the additive (OR=1.27, 95%CI 1.01-1.59, p=0.042) and dominant (OR=1.35, 95%CI 1.01-1.82, p=0.043) models of the interaction of alleles.

**Conclusion:** Allele C rs34845949 *SASH1* is a risk factor for the development of preeclampsia in pregnant women in the Central Black Earth Region of Russia.

**Keywords:** pregnancy; preeclampsia; genetic polymorphism; *SASH1*

**For citation:** Reshetnikov EA. rs34845949 polymorphism of the SASH1 gene is associated with the risk of preeclampsia. *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(1):44-55. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-4

**Введение.** Преэклампсия (ПЭ) – мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й недели), характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией ( $\geq 0,3$  г/л в суточной моче), нередко, отеками и проявлениями полиорганной/полисистемной дисфункции/недостаточности [1]. Как свидетельствуют литературные данные, частота встречаемости преэклампсии во всем мире составляет 2-8 % [2]. ПЭ является одной из

основных причин материнской смертности и перинатальных смертей [2, 3]. Тяжелая преэклампсия и эклампсия значительно увеличивают риск развития отслойки плаценты, ДВС-синдрома, отека легких, острой почечной и печеночной недостаточности, кровоизлияний и отеков головного мозга и др. [2]. Дети, родившиеся после преэкламптических беременностей, имеют низкий вес и высокий риск развития ряда неинфекционных хронических заболеваний [2, 4, 5].

Многочисленные исследования указывают на мультифакториальность преэклампсии, что предполагает оценку генетического компонента в её формировании. Поиск генов-кандидатов основан на их возможной роли в патогенезе преэклампсии [6, 7, 8]. Так как в формировании преэклампсии важную роль отводят развитию окислительного стресса и воспалительного процесса, приводящих к эндотелиальной дисфункции, многие исследования направлены на поиск генов-кандидатов, участвующих в этих процессах: гены эндотелиальной дисфункции [9, 10, 11], гены вазоактивных факторов [12], гены иммунных и воспалительных реакций [13], гены окислительного стресса [14, 15], гены липидного обмена [16], гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [17-20], гены наследственных тромбофилий [17, 21-24].

**Цель исследования.** Оценить связи полиморфизма дифференциально экспрессирующихся генов плаценты с риском формирования преэклампсии.

**Материалы и методы исследования.** Для проведения исследования была сформирована выборка из 366 беременных с преэклампсией и 631 женщины контрольной группы. В исследованные выборки вошли женщины русской национальности, родившиеся в Белгородской области, не имевшие родственных связей, и проживающие в Центральном-Черноземном регионе России [25]. Информированное согласие было получено от каждого участника до включения в исследование. Клиническое и лабораторное обследование женщин проводилось в перинатальном центре Белгородской областной клинической больницы. Критериями включения в исследуемую выборку были: (а) русская национальность, (б) срок беременности 37-40 недель. Беременные с диагнозом сахарный диабет, печеночная или почечная недостаточность были исключены из исследования. Изучаемые параметры включали: возраст, вес, индекс массы тела, рост. Средний возраст беременных с ПЭ был выше на 0,75 лет в сравнении с женщинами группы контроля (27,32±5,17 лет и 26,57±4,94 лет, соответственно,  $p<0,05$ ). Также в данной группе

значения ИМТ были выше, чем в контроле (25,65±5,71 кг/м<sup>2</sup> и 23,40±3,47 кг/м<sup>2</sup>, соответственно,  $p<0,05$ ).

Уровень артериального давления (АД, мм. рт. ст.) измерялся трехкратно в положении пациента сидя на обеих руках с интервалом не менее минуты, среднее из двух последних измерений принималось за конечное значение АД. Данные об уровне АД до беременности были получены из амбулаторной карты каждого участника исследования. Преэклампсия определялась как наличие артериальной гипертензии (систолическое АД  $\geq 140$  мм. рт. ст. и/или диастолическое АД  $\geq 90$  мм. рт. ст.), протеинурии ( $\geq 0,3$  г/л в суточной моче) и отеков.

Забор крови для выделения геномной ДНК (5 мл) осуществлялся из локтевой вены в пластиковую пробирку (Vacutainer®) с 0,5 М раствором ЭДТА. Геномная ДНК была выделена из лейкоцитов с использованием метода фенол-хлороформной экстракции, концентрация и качество выделенной ДНК оценивались при помощи спектрофотометра Nanodrop 2000 (Thermo Scientific, Inc.). Мультиплексное генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) дифференциально экспрессирующихся генов плаценты было осуществлено с помощью метода массспектрометрии MALDI-TOF. Для исследования было отобрано 7 SNPs четырех генов: папализин 2 (ассоциированный с беременностью плазменный протеин А2) (rs12083094 *PAPPA2*, rs10753141 *PAPPA2*), SAM-SH3-домен-содержащий белок 1 (rs34845949 *SASH1*), ретинолдегидрогеназа 13 (rs1654439 *RDH13*, rs1671215 *RDH13*), субъединица 12С протеинфосфатазы 1 (rs2532058 *PPP1R12C*, rs66707428 *PPP1R12C*). Данные SNPs были включены в исследование, так как имеют важное регуляторное значение и оказывают существенное влияние на экспрессию генов [26]. С использованием онлайн-ресурсов HaploReg (v4.1) (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>) и Genotype-Tissue Expression (GTEx) GTExportal (<http://www.gtexportal.org/>) были изучены регуляторный потенциал исследуемых

SNPs и их влияние на экспрессию генов. Оценку связей изученных SNPs с уровнем транскрипции генов проводили с помощью методики, описанной в работах [27, 28]. Для оценки ассоциаций SNPs с риском формирования преэклампсии использовали лог-линейный регрессионный анализ в рамках трех генетических моделей (аддитивная, рецессивная, доминантная). Анализ проводили с учетом коррекции на кофакторы: возраст, индекс массы тела, возраст наступления менархе, количество искусственных абортов, количество мертворождений, количество выкидышей, артериальная гипертензия в анамнезе, преэклампсия в анамнезе, курение.

**Результаты и их обсуждение.** Распределение частот исследованных SNPs у беременных с преэклампсией и в контрольной группе представлены в таблице 1. Установлено, что наблюдаемое распределение частот аллелей и генотипов находилось в соответствии с равновесием Харди Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Ассоциации SNPs дифференциально экспрессирующихся генов плаценты с формированием преэклампсии отражены в таблице 2. Выявлено, что полиморфный локус rs34845949 *SASH1* ассоциирован с формированием преэклампсии в рамках аддитивной (ОШ=1,27, 95%ДИ 1,01-1,59,  $p=0,042$ ) и доминантной (ОШ=1,35, 95%ДИ 1,01-1,82,  $p=0,043$ ) моделей взаимодействия аллелей. С помощью алгоритма «Confidence intervals» с уровнем коэффициента сцепления  $D' > 0,8$  определены гапоблоки по исследованным SNPs. Выявлены гапоблок H1, включающий rs1671215 и rs1654439 гена *RDH13* (19 хромосома), и гапоблок H2, включающий rs2532058 и rs66707428 гена *PPP1R12C* (19 хромосома). Анализ связей гаплотипов в выявленных гапоблоках с формированием ПЭ показал отсутствие ассоциаций с развитием данного осложнения беременности (табл. 3).

На следующем этапе работы с использованием онлайн-ресурсов HaploReg (v4.1) и GTEportal были оценены регуляторные эффекты и влияние на экспрессию генов локуса rs34845949 *SASH1*, связанно-

го с риском формирования преэклампсии. Установлено, что rs34845949 *SASH1* расположен в сайте модифицированных гистонов в областях энхансеров в 6 тканях, в ДНКза-гиперчувствительном сайте в 7 тканях, сайте связывания с регуляторным белком USF1, в TF-связывающем домене для двух TFs: Foxl1\_1, Pou2f2\_known11. Различия между LOD scores аллелей С и Т для Foxl1\_1 – 1,0, для Pou2f2\_known11 – -1,6. Следовательно, аллель С rs34845949 *SASH1* обуславливает повышение аффинности к Foxl1\_1, а аллель Т rs34845949 *SASH1* – повышение аффинности к Pou2f2\_known11. Также с данным полиморфным маркером находится в неравновесии по сцеплению rs35774187 *SASH1* ( $r^2=0,99$ ), локализованный в сайте модифицированных гистонов в областях энхансеров в 7 тканях, в ДНКза-гиперчувствительном сайте в 11 тканях, сайте связывания с регуляторным белком STAT3.

В нашей работе обнаружены ассоциации полиморфизма rs34845949 *SASH1* с формированием ПЭ, выявлено важное регуляторное значение данного SNP. Ген *SASH1* кодирует SAM-SH3-домен-содержащий белок 1, участвующий в сигнальном пути толл-подобных рецепторов (TLR4), которые могут стимулировать продукцию цитокинов и миграцию эндотелиальных клеток в ответ на вторжение патогенов. Данный белок также был описан как потенциальный супрессор опухоли, который может регулировать пролиферацию, апоптоз и инвазию раковых клеток [29]. Результаты исследований показывают, что ген *SASH1* может также ингибировать пролиферацию, миграцию и инвазию клеток трофобласта и способствовать их апоптозу [30, 31]. Следовательно, повышенная экспрессия *SASH1* во время развития плаценты может приводить к нарушению процессов инвазии трофобластных клеток и ремоделирования спиральных артерий, что лежит в основе этиопатогенеза преэклампсии. Эти предположения согласуются с результатами исследований, в которых была выявлена более высокая экспрессия *SASH1* в плаценте у женщин с преэклампсией в сравнении с контрольной группой [32, 33, 34].

Таблица 1

**Распределение частот SNPs дифференциально экспрессирующихся генов плаценты у беременных с преэклампсией и в контрольной группе**

Table 1

**Frequency distribution of SNPs of differentially expressed placental genes in pregnant women with preeclampsia and in the control group**

| SNP        | Ген      | Хромосома | Группа                     | Минорный аллель (a <sub>1</sub> ) | Частый аллель (a <sub>2</sub> ) | Генотипы (a <sub>1</sub> a <sub>1</sub> /a <sub>1</sub> a <sub>2</sub> /a <sub>2</sub> a <sub>2</sub> ) | H <sub>o</sub> | H <sub>e</sub> | P <sub>HWE</sub> |
|------------|----------|-----------|----------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---|----------------|----------------|------------------|
| rs12083094 | PAPPA2   | 1         | Беременные с преэклампсией | T                                 | G                               | 33/164/169  | 0,45           | 0,43           | 0,54             |
|            |          |           | Контроль                   | T                                 | G                               | 53/276/300  | 0,44           | 0,42           | 0,40             |
| rs10753141 | PAPPA2   | 1         | Беременные с преэклампсией | T                                 | C                               | 104/166/96  | 0,45           | 0,50           | 0,08             |
|            |          |           | Контроль                   | T                                 | C                               | 150/319/159   | 0,51           | 0,50           | 0,75             |
| rs34845949 | SASH1    | 6         | Беременные с преэклампсией | C                                 | T                               | 31/179/156  | 0,49           | 0,44           | 0,07             |
|            |          |           | Контроль                   | C                                 | T                               | 49/265/315  | 0,42           | 0,41           | 0,56             |
| rs1671215  | RDH13    | 19        | Беременные с преэклампсией | G                                 | T                               | 23/142/201  | 0,39           | 0,38           | 0,89             |
|            |          |           | Контроль                   | G                                 | T                               | 53/246/331  | 0,39           | 0,40           | 0,43             |
| rs1654439  | RDH13    | 19        | Беременные с преэклампсией | A                                 | C                               | 4/68/293  | 0,19           | 0,19           | 1,00             |
|            |          |           | Контроль                   | A                                 | C                               | 14/135/480  | 0,21           | 0,23           | 0,22             |
| rs2532058  | PPP1R12C | 19        | Беременные с преэклампсией | A                                 | C                               | 44/162/160  | 0,44           | 0,45           | 0,82             |
|            |          |           | Контроль                   | A                                 | C                               | 84/307/238  | 0,49           | 0,47           | 0,35             |
| rs66707428 | PPP1R12C | 19        | Беременные с преэклампсией | G                                 | A                               | 5/69/291  | 0,19           | 0,19           | 0,59             |
|            |          |           | Контроль                   | G                                 | A                               | 11/135/485  | 0,21           | 0,22           | 0,59             |

Примечание: H<sub>o</sub> – наблюдаемая гетерозиготность; H<sub>e</sub> – ожидаемая гетерозиготность; P<sub>HWE</sub> – уровень значимости для равновесия Харди–Вайнберга.

Note: H<sub>e</sub> – expected heterozygosity; H<sub>o</sub> – observed heterozygosity; P<sub>HWE</sub> – P-values for deviation from Hardy–Weinberg equilibrium.

Таблица 2

Ассоциации SNPs дифференциально экспрессирующихся генов плаценты с формированием преэклампсии

Table 2

Association of SNPs of differentially expressed genes of the placenta with the development of preeclampsia

| Полиморфизм | Ген             | Хр | N   | Аддитивная модель |             |             |              | Доминантная модель |             |             |              | Рецессивная модель |        |      |       |
|-------------|-----------------|----|-----|-------------------|-------------|-------------|--------------|--------------------|-------------|-------------|--------------|--------------------|--------|------|-------|
|             |                 |    |     | ОШ                | 95% ДИ      |             | P            | ОШ                 | 95% ДИ      |             | P            | ОШ                 | 95% ДИ |      | P     |
|             |                 |    |     |                   | H95         | B95         |              |                    | H95         | B95         |              |                    | H95    | B95  |       |
| rs12083094  | <i>PAPPA2</i>   | 1  | 995 | 1,08              | 0,86        | 1,36        | 0,485        | 1,09               | 0,81        | 1,46        | 0,580        | 1,17               | 0,71   | 1,94 | 0,544 |
| rs10753141  | <i>PAPPA2</i>   | 1  | 994 | 0,99              | 0,81        | 1,22        | 0,936        | 0,83               | 0,60        | 1,16        | 0,286        | 1,17               | 0,84   | 1,64 | 0,347 |
| rs34845949  | <i>SASH1</i>    | 6  | 995 | <b>1,27</b>       | <b>1,01</b> | <b>1,59</b> | <b>0,042</b> | <b>1,35</b>        | <b>1,01</b> | <b>1,82</b> | <b>0,043</b> | 1,31               | 0,78   | 2,20 | 0,306 |
| rs1671215   | <i>RDH13</i>    | 19 | 996 | 0,88              | 0,69        | 1,11        | 0,274        | 0,90               | 0,67        | 1,20        | 0,457        | 0,70               | 0,39   | 1,25 | 0,225 |
| rs1654439   | <i>RDH13</i>    | 19 | 994 | 0,75              | 0,54        | 1,03        | 0,079        | 0,73               | 0,51        | 1,04        | 0,084        | 0,62               | 0,19   | 2,07 | 0,437 |
| rs2532058   | <i>PPP1R12C</i> | 19 | 995 | 0,89              | 0,72        | 1,10        | 0,285        | 0,85               | 0,63        | 1,15        | 0,290        | 0,87               | 0,56   | 1,36 | 0,540 |
| rs66707428  | <i>PPP1R12C</i> | 19 | 996 | 0,88              | 0,64        | 1,21        | 0,439        | 0,89               | 0,63        | 1,27        | 0,538        | 0,59               | 0,17   | 2,09 | 0,417 |

Примечание: Хр – хромосома; ОШ – отношение шансов; 95%ДИ – 95% доверительный интервал; H95 – нижняя граница 95% доверительного интервала; B95 – верхняя граница 95% доверительного интервала; P – уровень значимости; результаты получены с учетом коррекции на ковариаты; ; жирным шрифтом отмечены статистически значимые результаты с учетом адаптивного пермутационного теста (1000 пермутаций).

Note: Хр – chromosome; ОШ – odds ratio; 95% ДИ – 95% confidence interval; H95 – lower limit of the 95% confidence interval; B95 – upper limit of the 95% confidence interval; P – level of significance; bold type indicates statistically significant results taking into account the adaptive permutation test (1000 permutations).

Таблица 3

**Распределение частот гаплотипов дифференциально экспрессирующихся генов плаценты среди женщин с преэклампсией и в контрольной группе**

Table 3

**Distribution of haplotype frequencies of differentially expressed placental genes in women with preeclampsia and in the control group**

| Гаплоглок (ген) | SNP                  | Гаплотип | Частота гаплотипов                 |                  | ОШ   | P     |
|-----------------|----------------------|----------|------------------------------------|------------------|------|-------|
|                 |                      |          | Беременные с преэклампсией (n=366) | Контроль (n=631) |      |       |
| H1 (RDH13)      | rs1671215-rs1654439  | CT       | 0,104                              | 0,130            | 0,75 | 0,079 |
|                 |                      | CG       | 0,151                              | 0,150            | 1,02 | 0,910 |
|                 |                      | AG       | 0,745                              | 0,720            | 1,16 | 0,220 |
| H2 (PPP1R12C)   | rs2532058-rs66707428 | CG       | 0,106                              | 0,123            | 0,86 | 0,378 |
|                 |                      | AA       | 0,341                              | 0,376            | 0,89 | 0,278 |
|                 |                      | CA       | 0,553                              | 0,501            | 1,18 | 0,119 |

Примечание: результаты получены методом логистической регрессии с учетом коррекции на кофакторы; ОШ – отношение шансов; P – уровень значимости с учетом проведенного пермутационного теста (выполнено 1000 пермутаций).

Note: all results were obtained after adjustment for covariates; OШ – odds ratio; P – significance level taking into account the performed permutation test (1000 permutations were performed).

Исследования по поиску ассоциаций rs34845949 *SASH1* с риском развития преэклампсии были проведены только в работе Серебровой и др. (2016) [35], в которой на популяции из трех этнических групп (русские, якуты и буряты) была выявлена повышенная частота встречаемости генотипа CC rs34845949 *SASH1* у якутов в группе беременных с ПЭ по сравнению контрольной группой.

**Заключение.** Аллель С rs34845949 *SASH1* является фактором риска развития преэклампсии (OR=1,27-1,35) у беременных Центрально-Черноземного региона России. Ассоциации данного SNP с формированием преэклампсии обусловлены его важным регуляторным значением: rs34845949 *SASH1* расположен в сайте модифицированных гистонов в областях энхансеров, в ДНК-гиперчувствительном сайте, сайте связывания с регуляторным белком, в домене связывания с факторами транскрипции.

**Информация о финансировании**

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для ведущих

научных школ Российской Федерации (проект НШ-2609.2020.7).

**Financial support**

The study was supported by the grant of the Russian Federation President (NS-2609.2020.7).

**Конфликт интересов**

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests**

The author has no conflict of interest to declare.

**Список литературы**

1. Eiland E, Nzerue C, Faulkner M. Preeclampsia 2012. Journal of pregnancy. 2012;2012:586578. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/586578>
2. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2014;121(1):14-24. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12629>
3. Vogel JP, Souza JP, Mori R, et al. Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization Multicoun-

- try Survey on Maternal and Newborn Health. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014;121(1):76-88. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12633>
4. Bilano VL, Ota E, Ganchimeg T, et al. Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low- and middle-income countries: a WHO secondary analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e91198. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091198>
5. Caillon H, Tardif C, Dumontet E, et al. Evaluation of sFlt-1/PlGF Ratio for Predicting and Improving Clinical Management of Pre-eclampsia: Experience in a Specialized Perinatal Care Center. *Annals of Laboratory Medicine*. 2018;38:95-101. DOI: <https://doi.org/10.3343/alm.2018.38.2.95>
6. Jebbink J, Wolters A, Fernando F, et al. Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome – a review. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2012;1822(12):1960-1969. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.08.004>
7. Williams PJ, Pipkin FB. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2011;25(4):405-417. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.02.007>
8. Головченко ОВ. Молекулярно-генетические детерминанты преэклампсии. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):139-149. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11>
9. Alpoim PN, Gomes KB, de Barros Pinheiro M, et al. Polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase gene in early and late severe preeclampsia. *Nitric Oxide*. 2014;15(42):19-23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2014.07.006>
10. Chen Y, Wang D, Zhou M, et al. Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene in preeclampsia in a Han Chinese population. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2014;77(3):150-155. DOI: <https://doi.org/10.1159/000358831>
11. 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. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;58(3):390-395. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.11.035>
12. Bogacz A, Bartkowiak-Wieczorek J, Procyk D, et al. Analysis of the gene polymorphism of aldosterone synthase (CYP11B2) and atrial natriuretic peptide (ANP) in women with preeclampsia. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;197:11-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.11.012>
13. Wu W, Yang H, Feng Y, et al. Polymorphisms in complement genes and risk of preeclampsia in Taiyuan, China. *Inflammation Research*. 2016;65(10):837-845. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0968-4>
14. Mistry HD, Gill CA, Kurlak LO, et al. Association between maternal micronutrient status, oxidative stress, and common genetic variants in antioxidant enzymes at 15 weeks' gestation in nulliparous women who subsequently develop preeclampsia. *Free Radical Biology and Medicine*. 2015;78:147-155. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.580>
15. Gao H, Liu C, Lin P, et al. Effects of GSTP1 and GPX1 Polymorphisms on the Risk of Preeclampsia in Chinese Han Women. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2016;39(5):2025-2032. DOI: <https://doi.org/10.1159/000447898>
16. Machado JSR, Palei ACT, Amaral LM, et al. Polymorphisms of the adiponectin gene in gestational hypertension and pre-eclampsia. *Journal of Human Hypertension*. 2014;28(2):128-32. DOI: <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.53>
17. Zhang G, Zhao J, Yi J, et al. Association Between Gene Polymorphisms on Chromosome 1 and Susceptibility to Pre-Eclampsia: An Updated Meta-Analysis. *Medical Science Monitor*. 2016;22:2202-2214. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.896552>
18. Zitouni H, Ben Ali Gannoum M, Raguema N, et al. Contribution of angiotensinogen M235T and T174M gene variants and haplotypes to preeclampsia and its severity in (North African) Tunisians. *JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2018;19(1):1470320317753924. DOI: <https://doi.org/10.1177/1470320317753924>
19. Reshetnikov EA, Akulova LY, Dobrodomova IS, et al. The insertion-deletion polymorphism of the ACE gene is associated with increased blood pressure in women at the end of pregnancy. *JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2015;16(3):623-32. DOI: <https://doi.org/10.1177/1470320313501217>

20. Salimi S, Mokhtari M, Yaghmaei M, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Intron 16 Insertion/Deletion and Angiotensin II Type 1 Receptor A1166C Gene Polymorphisms with Preeclampsia in South East of Iran. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2011;2011:941515. DOI: <https://doi.org/10.1155/2011/941515>
21. Zhou L, Cheng L, He Y, et al. Association of gene polymorphisms of FV, FII, MTHFR, SERPINE1, CTLA4, IL10, and TNFalpha with pre-eclampsia in Chinese women. *Inflammation Research*. 2016;65(9):717-724. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0953-y>
22. Wu X, Yang K, Tang X, et al. Folate metabolism gene polymorphisms MTHFR C677T and A1298C and risk for preeclampsia: a meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2015;32(5):797-805. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10815-014-0408-8>
23. Гнатко ЕП, Турос ЕИ, Брезицкая НВ, и др. Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма генов фолатного обмена и гемостаза при преэклампсии. *Охрана материнства и детства*. 2014;2(24):52-55.
24. Bozikova A, Gabrikova D, Pitonak J, et al. Ethnic differences in the association of thrombophilic polymorphisms with obstetric complications in Slovak and Roma (Gypsy) populations. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2015;19(2):98-102. DOI: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2014.0232>
25. Чурносов МИ, Сорокина ИН, Бала-новская Е.В. Генофонд населения Белгородской области. Динамика индекса эндогамии в районных популяциях. *Генетика*. 2008;44(8):1117-1125.
26. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Altuchova O, et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *Gene*. 2019;686:228-236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.042>
27. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносов МИ. Полиморфные локусы гена *LHCGR*, ассоциированные с развитием миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2018;10:86-91. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>
28. Пономаренко ИВ, Решетников ЕА, Полоников АВ, и др. Полиморфный локус rs314276 гена *LIN28B* ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. *Акушерство и гинекология*. 2019;2:98-104. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>
29. Dauphinee SM, Clayton A, Hussainkhel A, et al. SASH1 is a scaffold molecule in endothelial TLR4 signaling. *The Journal of Immunology*. 2013;191(2):892-901. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200583>
30. Burgess JT, Bolderson E, Adams MN, et al. Activation and cleavage of SASH1 by caspase-3 mediates an apoptotic response. *Cell Death and Disease*. 2016;7(11):e2469. DOI: <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.364>
31. Liu S, Jiang S, Huang L, et al. Expression of SASH1 in Preeclampsia and Its Effects on Human Trophoblast. *BioMed Research International*. 2020;19;2020:5058260. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/5058260>
32. Kleinrouweler CE, van Uiter M, Moerland PD, et al. Differentially expressed genes in the pre-eclamptic placenta: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e68991. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068991>
33. Vaiman D, Calicchio R, Miralles F. Landscape of transcriptional deregulations in the preeclamptic placenta. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e65498. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065498>
34. Kaartokallio T, Cervera A, Kyllönen A, et al. Corrigendum: Gene expression profiling of pre-eclamptic placentae by RNA sequencing. *Scientific Reports*. 2016;6:17245. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep17245>
35. Сереброва НА, Трифонова АА, Габидуллина ТВ, и др. Выявление новых маркеров предрасположенности к преэклампсии путем анализа регуляторных участков генов, дифференциально экспрессирующихся в плацентарной ткани. *Молекулярная биология*. 2016;50(5):870-879.

## References

1. Eiland E, Nzerue C, Faulkner M. Preeclampsia 2012. *Journal of pregnancy*. 2012;2012:586578. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/586578>
2. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014;121(1):14-24. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12629>

3. Vogel JP, Souza JP, Mori R, et al. Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014;121(1):76-88. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12633>
4. Bilano VL, Ota E, Ganchimeg T, et al. Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low- and middle-income countries: a WHO secondary analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e91198. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091198>
5. Caillon H, Tardif C, Dumontet E, et al. Evaluation of sFlt-1/PlGF Ratio for Predicting and Improving Clinical Management of Pre-eclampsia: Experience in a Specialized Perinatal Care Center. *Annals of Laboratory Medicine*. 2018;38:95-101. DOI: <https://doi.org/10.3343/alm.2018.38.2.95>
6. Jebbink J, Wolters A, Fernando F, et al. Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome – a review. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2012;1822(12):1960-1969. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.08.004>
7. Williams PJ, Pipkin FB. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2011;25(4):405-417. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.02.007>
8. Golovchenko OV. Molecular genetic determinants of pre-eclampsia. *Research Results in Biomedicine*. 2019;5(4):139-149. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11>
9. Alpoim PN, Gomes KB, de Barros Pinheiro M, et al. Polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase gene in early and late severe preeclampsia. *Nitric Oxide*. 2014;15(42):19-23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2014.07.006>
10. Chen Y, Wang D, Zhou M, et al. Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene in preeclampsia in a Han Chinese population. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2014;77(3):150-155. DOI: <https://doi.org/10.1159/000358831>
11. 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. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;58(3):390-395. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.11.035>
12. Bogacz A, Bartkowiak-Wieczorek J, Procyk D, et al. Analysis of the gene polymorphism of aldosterone synthase (CYP11B2) and atrial natriuretic peptide (ANP) in women with preeclampsia. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;197:11-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.11.012>
13. Wu W, Yang H, Feng Y, et al. Polymorphisms in complement genes and risk of preeclampsia in Taiyuan, China. *Inflammation Research*. 2016;65(10):837-845. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0968-4>
14. Mistry HD, Gill CA, Kurlak LO, et al. Association between maternal micronutrient status, oxidative stress, and common genetic variants in antioxidant enzymes at 15 weeks' gestation in nulliparous women who subsequently develop preeclampsia. *Free Radical Biology and Medicine*. 2015;78:147-155. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.580>
15. Gao H, Liu C, Lin P, et al. Effects of GSTP1 and GPX1 Polymorphisms on the Risk of Preeclampsia in Chinese Han Women. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2016;39(5):2025-2032. DOI: <https://doi.org/10.1159/000447898>
16. Machado JSR, Palei ACT, Amaral LM, et al. Polymorphisms of the adiponectin gene in gestational hypertension and pre-eclampsia. *Journal of Human Hypertension*. 2014;28(2):128-32. DOI: <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.53>
17. Zhang G, Zhao J, Yi J, et al. Association Between Gene Polymorphisms on Chromosome 1 and Susceptibility to Pre-Eclampsia: An Updated Meta-Analysis. *Medical Science Monitor*. 2016;22:2202-2214. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.896552>
18. Zitouni H, Ben Ali Gannoum M, Raguema N, et al. Contribution of angiotensinogen M235T and T174M gene variants and haplotypes to preeclampsia and its severity in (North African) Tunisians. *JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2018;19(1):1470320317753924. DOI: <https://doi.org/10.1177/1470320317753924>
19. Reshetnikov EA, Akulova LY, Dobrodromova IS, et al. The insertion-deletion polymorphism of the ACE gene is associated with increased blood pressure in women at the end of pregnancy. *JRAAS - Journal of the Renin-*

- Angiotensin-Aldosterone System. 2015;16(3):623-32. DOI: <https://doi.org/10.1177/1470320313501217>
- 20.Salimi S, Mokhtari M, Yaghmaei M, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Intron 16 Insertion/Deletion and Angiotensin II Type 1 Receptor A1166C Gene Polymorphisms with Preeclampsia in South East of Iran. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2011;2011:941515. DOI: <https://doi.org/10.1155/2011/941515>
- 21.Zhou L, Cheng L, He Y, et al. Association of gene polymorphisms of FV, FII, MTHFR, SERPINE1, CTLA4, IL10, and TNFalpha with pre-eclampsia in Chinese women. *Inflammation Research*. 2016;65(9):717-724. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0953-y>
- 22.Wu X, Yang K, Tang X, et al. Folate metabolism gene polymorphisms MTHFR C677T and A1298C and risk for preeclampsia: a meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2015;32(5):797-805. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10815-014-0408-8>
- 23.Gnatko EP, Tuross EI, Brezickaya NV, et al. Molecular genetic study of gene polymorphism for folate metabolism and hemostasis in preeclampsia. *Ohrana materinstva i detstva*. 2014;2(24):52-55. Russian.
- 24.Bozikova A, Gabrikova D, Pitonak J, et al. Ethnic differences in the association of thrombophilic polymorphisms with obstetric complications in Slovak and Roma (Gypsy) populations. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2015;19(2):98-102. DOI: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2014.0232>
- 25.Churnosov MI, Sorokina IN, Balanovskaya E.V. Gene pool of the population of the Belgorod region. Dynamics of the endogamous index in regional populations. *Genetika*. 2008;44(8):1117-1125. Russian.
- 26.Ponomarenko I, Reshetnikov E, Altuchova O, et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *Gene*. 2019;686:228-236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.042>
- 27.Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic loci of the LHK GR gene associated with the development of uterine leiomyoma. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;10:86-91. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>
- 28.Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, et al. The polymorphic locus rs314276 of the LIN28B gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;2:98-104. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>
- 29.Dauphinee SM, Clayton A, Hussainkhel A, et al. SASH1 is a scaffold molecule in endothelial TLR4 signaling. *The Journal of Immunology*. 2013;191(2):892-901. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200583>
- 30.Burgess JT, Bolderson E, Adams MN, et al. Activation and cleavage of SASH1 by caspase-3 mediates an apoptotic response. *Cell Death and Disease*. 2016;7(11):e2469. DOI: <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.364>
- 31.Liu S, Jiang S, Huang L, et al. Expression of SASH1 in Preeclampsia and Its Effects on Human Trophoblast. *BioMed Research International*. 2020;19;2020:5058260. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/5058260>
- 32.Kleinrouweler CE, van Uitert M, Moerland PD, et al. Differentially expressed genes in the pre-eclamptic placenta: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e68991. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068991>
- 33.Vaiman D, Calicchio R, Miralles F. Landscape of transcriptional deregulations in the preeclamptic placenta. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e65498. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065498>
- 34.Kaartokallio T, Cervera A, Kyllönen A, et al. Corrigendum: Gene expression profiling of pre-eclamptic placentae by RNA sequencing. *Scientific Reports*. 2016;6:17245. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep17245>
- 35.Serebrova NA, Trifonova AA, Gabidullina TV, et al. Detection of novel genetic markers of susceptibility to preeclampsia based on the analysis of regulatory sites in differentially expressed genes in the placental tissue. *Molecular Biology*. 2016;50(5):870-879.

Статья поступила в редакцию 15 сентября 2020 г.

Поступила после доработки 18 ноября 2020 г.

Принята к печати 13 декабря 2020 г.

Received 15 September 2020

Revised 18 November 2020

Accepted 13 December 2020

### Информация об авторе

**Евгений Александрович Решетников**, кандидат биологических наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: reshetnikov@bsu.edu.ru, ORCID: 0000-0002-5429-6666.

### Information about the author

**Evgeny A. Reshetnikov**, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor at the Department of Medical Biological Disciplines, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: reshetnikov@bsu.edu.ru, ORCID: 0000-0002-5429-6666.