

ПОЛИМОРФНЫЙ ЛОКУС rs167479 ГЕНА *RGL3* АССОЦИИРОВАН С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

© 2022 г. М. Ю. Абрамова¹, *, И. В. Пономаренко¹, М. И. Чурносов¹

¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, 308015 Россия

*e-mail: abramova_myu@bsu.edu.ru

Поступила в редакцию 27.01.2022 г.

После доработки 04.04.2022 г.

Принята к публикации 04.05.2022 г.

В настоящей работе были изучены ассоциации полиморфизма генов-кандидатов артериальной гипертензии с развитием преэклампсии (ПЭ) тяжелого течения у населения Центрального Черноземья России. Проведено генотипирование пяти полиморфных вариантов (rs1799945 гена *HFE*, rs8068318 гена *TBX2*, rs1173771 гена *AC025459.1*, rs932764 гена *PLCE1*, rs167479 гена *RGL3*) у 217 женщин с ПЭ тяжелого течения и 235 беременных с ПЭ умеренного течения. Выявлено, что аллель *G* и генотип *GG* полиморфного локуса rs167479 гена *RGL3* ассоциирован с риском развития ПЭ тяжелого течения согласно аллельной ($OR = 1.35, p_{perm} = 0.02$), аддитивной ($OR = 1.36, p_{perm} = 0.02$) и рецессивной ($OR = 1.61, p_{perm} = 0.04$) генетическим моделям. Установлено, что данный полиморфный локус локализуется в функционально активном регионе генома, выполняющем функции энхансеров и промоторов в различных органах и тканях, является областью гиперчувствительности к ДНКазе-1, местом связывания с девятью факторами-регуляторами транскрипции и ассоциирован с уровнем экспрессии гена *CTC-510F12.3* в гипофизе. Кроме того, rs167479 определяет миссенс-мутацию, приводящую к замене Pro162His в белке RalGDS-like3 и имеющую предикторный потенциал “PROBABLY DAMAGING”.

Ключевые слова: преэклампсия, полиморфный локус, *RGL3*, GWAS.

DOI: 10.31857/S0016675822120025

Преэклампсия (ПЭ) является одним из самых тяжелых осложнений беременности, классическими проявлениями которого является повышение артериального давления (ДАД более 90 и/или САД более 140 мм рт. ст.), протеинурия (≥ 0.3 г/сут), развитие явных или скрытых отеков и сопровождается дисфункцией различных органов и систем [1]. Согласно мировой статистике, ПЭ осложняет течение беременности в 2–8% всех случаев и является одной из основных причин материнской заболеваемости и смертности [2, 3]. Женщины с отягощенным по ПЭ анамнезом относятся к когорте людей с более высоким риском по развитию тромбозов и инсультов, сахарного диабета II типа, артериальной гипертензии (АГ), почечной недостаточности, кардиомиопатий и др. в ближайшие 15 лет после родов [4, 5]. Существенный вклад ПЭ вносит и в структуру перинатальной заболеваемости и смертности. Установлено, что ПЭ у матери значительно увеличивает риск ранней неонатальной смерти, рождения детей с низкой массой тела, развития респираторного дистресс-синдрома и пери- и интравентрикулярных кровоизлияний у новорожденных [6, 7], а также ПЭ является независимым фактором риска развития

сердечно-сосудистых и нервно-психических заболеваний в будущем у детей, рожденных в данную беременность [8, 9].

ПЭ относится к мультифакторным заболеваниям, как и большинство патологий человека [10–14]. Генетические детерминанты в формировании данного осложнения беременности составляют не менее 50% [15]. В последнее время особое внимание уделяется изучению роли полиморфизма различных групп генов-кандидатов, биологические продукты которых вовлечены в патогенез ПЭ, также активно изучаются и гены-кандидаты АГ, как одного из основополагающего симптома данного осложнения беременности [16–18]. Следует отметить, что несмотря на большое количество генетических исследований ПЭ материалы, полученные в ходе данных работ, зачастую неоднозначны, а результаты варьируются в зависимости от этно-территориальных характеристик изучаемых групп, в том числе и в России, что определяет актуальность продолжения изучения молекулярно-генетических основ ПЭ.

Цель исследования — оценить ассоциации полиморфизма генов-кандидатов АГ с развитием ПЭ тяжелого течения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное исследование вошло 452 женщины с осложненной ПЭ беременностью (средний возраст пациенток составил 27.39 ± 4.05 лет), которые находились под наблюдением врачей акушеров-гинекологов Перинатального центра ОГБУЗ “Белгородская клиническая больница Святителя Иоасафа” и дали добровольное согласие на участие в этом исследовании. В группу женщин с умеренным течением ПЭ вошло 235 беременных, а группу женщин с ПЭ тяжелого течения – 217. В выборки включались женщины русского этноса, которые родились и проживали в Центральном Черноземье России и не имели родственных связей между собой. Верификация диагноза ПЭ осуществлялась на основании наличия артериальной гипертензии и протеинурии. Диагноз ПЭ тяжелого течения устанавливался при наличии 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 критериев тяжелой ПЭ, указанных в клинических рекомендациях “Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия” (2016). При исключении признаков тяжелой ПЭ и наличии АГ (САД = 140–159 и/или ДАД = 90–109 мм рт. ст.) и протеинурии ≥ 0.3 г/л устанавливался диагноз ПЭ умеренного течения [19]. Клиническое, клиничко-анамнестическое и клиничко-лабораторное обследование беременных было проведено на сроке родоразрешения, под контролем этического комитета медицинского института НИУ БелГУ.

Всем женщинам с ПЭ было проведено молекулярно-генетическое исследование пяти полиморфных локусов генов-кандидатов, показавших значимые ассоциации с развитием артериальной гипертензии по данным каталога полногеномных исследований (GWAS): rs1799945 *HFE*, rs8068318 *TBX2*, rs1173771 *AC025459.1*, rs932764 *PLCE1*, rs167479 *RGL3* [20–45]. Выделение ДНК и последующее генотипирование полиморфных локусов осуществлялось по методике, представленной ранее [46]. Полиморфные маркеры включались в настоящую работу по следующим критериям [47, 48]: ассоциированы с развитием АГ по двум и более полногеномным исследованиям и имеют значимый регуляторный потенциал согласно данным онлайн-ресурса *HaploReg* (v.4.1) (<http://compbio.mit.edu/HaploReg>) [49]. Для изучаемых выборок были получены данные об эмпирическом распределении генотипов и его соответствии теоретически ожидаемому согласно закономерности Харди–Вайнберга (отклонения принимались за статистически значимые при $p_{\text{bonf}} \leq 0.01$). Изучение ассоциации исследуемых полиморфных локусов с развитием ПЭ тяжелого и средне-тяжелого течения проводили с использованием логистического ре-

грессионного анализа (рассматривалось четыре генетические модели: аллельная, аддитивная, рецессивная и доминантная) с поправками на ковариаты (возраст, наследственная отягощенность по ПЭ, индекс массы тела до беременности). При проведении генетического анализа выполнялась коррекция на множественные сравнения с использованием адаптивного пермутационного теста (p_{perm}). За статистически значимый принимался уровень $p_{\text{perm}} < 0.05$ [50]. Для оценки ассоциативных связей полиморфных вариантов с ПЭ были определены показатели OR (отношение шансов) и 95%CI (95%-ный доверительный интервал для OR). Все вычисления проводились в программе PLINK v. 2.050 (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink>) [51].

Для полиморфных вариантов, показавших значимые ассоциации с развитием ПЭ тяжелого течения, была изучена их связь с уровнем транскрипционной активности (eQTL) и альтернативного сплайсинга генов (sQTL) с применением онлайн-программы GTExportal (<http://www.gtexportal.org/>) [52], а эпигенетические эффекты рассмотрены с помощью онлайн ресурса *HaploReg* (v4.1), <http://archive.broadinstitute.org/mamals/haploreg/haploreg.php> [53], оценка предиктивного значения несинонимических замен осуществлялась с применением базы данных *PolyPhen-2* (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) [54].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный популяционно-генетический анализ наблюдаемого распределения генотипов по изучаемым полиморфным вариантам генов-кандидатов АГ (rs1799945 *HFE*, rs8068318 *TBX2*, rs1173771 *AC025459.1*, rs932764 *PLCE1*, rs167479 *RGL3*) показал его соответствие ожидаемому распределению согласно закономерности Харди–Вайнберга (вводилась поправка Бонферрони на количество анализируемых локусов $p_{\text{bonf}} \leq 0.01$ (0.05/5)).

Выявлена ассоциативная связь полиморфного локуса rs167479 гена *RGL3* с развитием тяжелого течения ПЭ. По полученным в настоящей работе данным минорный аллель *G* и генотип *GG* rs167479 гена *RGL3* достоверно связаны с увеличением риска развития ПЭ тяжелого течения согласно аллельной (OR = 1.35, 95%CI 1.03–1.76, $p = 0.02$, $p_{\text{perm}} = 0.02$), аддитивной (OR = 1.37, 95%CI 1.04–1.79, $p = 0.02$, $p_{\text{perm}} = 0.02$) и рецессивной (OR = 1.61, 95%CI 1.02–2.51, $p = 0.04$, $p_{\text{perm}} = 0.04$) генетическим моделям (табл. 1).

По данным GWAS-каталога полиморфный локус rs167479 гена *RGL3* показал значимые ассоциации ($p \leq 5 \times 10^{-8}$) с параметрами артериального давления (АД) и АГ по результатам восьми полногеномных исследований. Выявлено, что аллель *G* исследуемого полиморфного варианта ассоции-

Таблица 1. Ассоциации GWAS-значимых полиморфных локусов генов-кандидатов артериальной гипертензии с развитием ПЭ тяжелого течения

Локус (ген)	Аллели, генотипы	ПЭ тяжелого течения ($n = 217$), % (n)	ПЭ умеренного течения ($n = 235$), % (n)	OR (95%CI)	p
rs1799945 (<i>HFE</i>)	<i>G</i>	18.31 (78)	22.01 (103)	0.79 (0.56–1.11)	0.19
	<i>C</i>	81.69 (348)	77.99 (365)	1.26 (0.89–1.77)	
	<i>GG</i>	5.63 (12)	4.70 (11)	1.21 (0.48–3.01)	0.81
	<i>GC</i>	25.35 (54)	34.62 (81)	0.64 (0.41–0.98)	0.09
	<i>CC</i>	69.07 (147)	60.68 (142)	1.44 (0.95–2.17)	0.08
	H_O/H_E (P_{HWE})	0.253/0.299 (0.036)	0.346/0.343 (1.000)		
	Минорный аллель <i>G</i> (аллельная модель)			0.79 (0.57–1.10)	0.17
	<i>G/G</i> vs. <i>G/C</i> vs. <i>C/C</i> (аддитивная модель)			0.81 (0.48–1.11)	0.18
	<i>G/G</i> vs. <i>G/C</i> + <i>C/C</i> (доминантная модель)			0.69 (0.47–1.03)	0.07
	<i>G/G</i> + <i>G/C</i> vs. <i>C/C</i> (рецессивная модель)			1.21 (0.52–2.80)	0.65
rs8068318 (<i>TBX2</i>)	<i>C</i>	28.47 (119)	28.38 (130)	1.01 (0.74–1.36)	1.00
	<i>T</i>	71.53 (299)	71.62 (328)	1.00 (0.73–1.35)	
	<i>CC</i>	9.09 (19)	9.61 (22)	0.94 (0.47–1.88)	0.98
	<i>CT</i>	38.76 (81)	37.55 (86)	1.05 (0.70–1.58)	0.87
	<i>TT</i>	47.85 (109)	52.84 (121)	0.97 (0.66–1.44)	0.96
	H_O/H_E (P_{HWE})	0.387/0.407 (0.498)	0.375/0.406 (0.256)		
	Минорный аллель <i>C</i> (аллельная модель)			1.00 (0.75–1.35)	0.98
	<i>C/C</i> vs. <i>C/T</i> vs. <i>T/T</i> (аддитивная модель)			1.00 (0.75–1.34)	0.98
	<i>C/C</i> vs. <i>T/T</i> + <i>T/T</i> (доминантная модель)			1.03 (0.70–1.49)	0.89
	<i>C/C</i> + <i>C/T</i> vs. <i>T/T</i> (рецессивная модель)			0.94 (0.49–1.79)	0.85
rs1173771 (<i>AC025459.1</i>)	<i>A</i>	43.66 (186)	40.79 (186)	1.13 (0.85–1.48)	0.42
	<i>G</i>	56.34 (240)	59.21 (270)	0.89 (0.67–1.17)	
	<i>AA</i>	19.25 (41)	14.91 (34)	1.36 (0.80–2.31)	0.28
	<i>AG</i>	48.83 (104)	51.75 (118)	0.89 (0.60–1.32)	0.60
	<i>GG</i>	31.92 (68)	33.46 (76)	0.94 (0.62–1.43)	0.83
	H_O/H_E (P_{HWE})	0.488/0.492 (0.890)	0.503/0.487 (0.558)		
	Минорный аллель <i>A</i> (аллельная модель)			1.12 (0.86–1.47)	0.39
	<i>A/A</i> vs. <i>A/G</i> vs. <i>G/G</i> (аддитивная модель)			1.13 (0.86–1.48)	0.38
	<i>A/A</i> vs. <i>A/G</i> + <i>G/G</i> (доминантная модель)			1.07 (0.71–1.59)	0.75
	<i>A/A</i> + <i>A/G</i> vs. <i>A/G</i> (рецессивная модель)			1.36 (0.83–3.24)	0.23

Таблица 1. Продолжение

Локус (ген)	Аллели, генотипы	ПЭ тяжелого течения ($n = 217$), % (n)	ПЭ умеренного течения ($n = 235$), % (n)	OR (95%CI)	p
rs932764 (<i>PLCE1</i>)	<i>A</i>	46.98 (202)	47.22 (221)	1.10 (0.83–1.44)	0.52
	<i>G</i>	53.02 (228)	52.78 (247)	0.91 (0.69–1.19)	
	<i>AA</i>	20.93 (45)	22.22 (52)	0.93 (0.58–1.49)	0.83
	<i>AG</i>	52.09 (112)	50.00 (117)	1.09 (0.74–1.60)	0.73
	<i>GG</i>	26.98 (58)	27.78 (65)	0.96 (0.62–1.49)	0.93
	H_O/H_E (P_{HWE})	0.520/0.498 (0.584)	0.510/0.498 (0.637)		
	Минорный аллель <i>A</i> (аллельная модель)			0.99 (0.76–1.28)	0.94
	<i>A/A</i> vs. <i>A/G</i> vs. <i>G/G</i> (аддитивная модель)			0.99 (0.75–1.29)	0.94
	<i>A/A</i> vs. <i>A/G</i> + <i>G/G</i> (доминантная модель)			1.04 (0.68–1.57)	0.84
	<i>A/A</i> + <i>A/G</i> vs. <i>A/G</i> (рецессивная модель)			0.92 (0.59–1.45)	0.73
rs167479 (<i>RGL3</i>)	<i>G</i>	52.11 (222)	44.61 (207)	1.35 (1.03–1.78)	0.03
	<i>C</i>	47.89 (204)	55.39 (257)	0.74 (0.56–0.97)	
	<i>GG</i>	26.76 (57)	18.53 (43)	1.61 (1.00–2.58)	0.05
	<i>GC</i>	50.70 (108)	52.16 (121)	0.94 (0.64–1.39)	0.83
	<i>CC</i>	22.54 (48)	29.31 (68)	0.70 (0.45–1.10)	0.13
	H_O/H_E (P_{HWE})	0.507/0.499 (0.891)	0.521/0.494 (0.428)		
	Минорный аллель <i>G</i> (аллельная модель)			1.35 (1.03–1.76)	0.02
	<i>G/G</i> vs. <i>G/T</i> vs. <i>T/T</i> (аддитивная модель)			1.37 (1.04–1.79)	0.02
	<i>G/G</i> vs. <i>G/T</i> + <i>T/T</i> (доминантная модель)			1.42 (0.93–2.19)	0.10
	<i>G/G</i> + <i>G/T</i> vs. <i>T/T</i> (рецессивная модель)			1.61 (1.02–2.51)	0.04

Примечание. OR – показатель отношения шансов, 95%CI – 95%-ный доверительный интервал для отношения шансов; p – уровень значимости; H_O – гетерозиготность наблюдаемая; H_E – гетерозиготность ожидаемая, P_{HWE} – уровень значимости отклонения от закономерности Харди–Вайнберга.

рован с повышением показателей САД, ДАД, ПД, в то время как аллель *T* выполняет “протективную” роль в отношении развития АГ и связан с более низким уровнем АД (САД, ДАД, ПД, СрАД) [38–45]; это полностью согласуется с полученными нами данными о “рисковой” роли аллеля *G* для развития ПЭ. Следует отметить, что лишь один из пяти изученных GWAS-значимых для АГ полиморфных локусов продемонстрировал ассоциативную связь с развитием ПЭ у населения Центрального Черноземья России, тогда как четыре полиморфизма не были связаны с риском развития ПЭ, несмотря на их значимую роль в развитии АГ по данным ранее проведенных GWAS-исследований. Особенности генетической детерминации АГ у жителей Центрального

Черноземья России показаны и в других исследованиях [55–57]. Таким образом, результаты нашей работы еще раз подтверждают необходимость проведения репликативных исследований GWAS-значимых полиморфных локусов в отдельных популяциях (в том числе и в Центрально-Черноземном регионе).

Оценка функциональных эффектов показала, что исследуемый полиморфный маркер rs167479 гена *RGL3* локализован в функционально активном регионе генома, который проявляет различные ткане/органоспецифичные регуляторные эффекты. Так, в амнионе, плаценте, культурах мезенхимальных и стволовых клеток участков ДНК, в котором расположен rs167479, выполняет функции как энхансера, так и промотора. В тро-

фобласте, первичных клетках периферической крови регион генома, в котором находится rs167479, является энхансером. Вместе с тем, этот же регион ДНК (место локализации rs167479) считается эволюционно-консервативным участком и является областью повышенной чувствительности (гиперчувствительности) к действию фермента ДНКазы-1 и местом связывания с девятью факторами транскрипции: AP-1, CNT2, Rd 21, SETDB1, SP1, R4, WT 1, ZNF219, Zinc. Следует отметить, что аллель *G*, ассоциированный, согласно нашим данным, с развитием ПЭ тяжелого течения, значительно увеличивает “чувствительность” к факторам транскрипции CCNT2 (Δ LOD scores аллелей *G* (ref) и *T* (alt) равно 11.9), Rad21 (Δ LOD scores аллелей *G* (ref) и *T* (alt) равно 11.3) и ZNF219 (Δ LOD scores аллелей *G* (ref) и *T* (alt) равно 12.0). Согласно данным онлайн-ресурса GTExportal, рассматриваемый полиморфный маркер ассоциирован с уровнем экспрессии гена *CTC-510F12.3* в гипофизе ($p = 0.0000017$). С помощью базы данных PolyPhen-2 получено, что полиморфизм rs167479 определяет несинонимичную замену аминокислоты пролин на аминокислоту гистидин в положении 162 (Pro162His) полипептида RalGDS-like3 (Ral guanine nucleotide dissociation stimulator-like 3). Предикторный потенциал данной миссенс-мутации соответствует классу “PROBABLY DAMAGING” (чувствительность = 0.70; специфичность = 0.97, score = 0.992).

Согласно материалам из генетической базы данных GeneCards [58], ген *RGL3* кодирует белок, относящийся к факторам обмена гуаниловых нуклеотидов (Guanine nucleotide Exchange Factors (GEFs)), и активирует работу малых гуанозинтрифосфатгидролаз (ГТФазы, малые G-белки) посредством облегчения их диссоциации с GDP [59, 60]. Сигнальные пути GEFs, относящиеся преимущественно к семейству Rho, являющиеся общим компонентом патогенеза сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний, включая АГ, коронарную и церебро-васкулярную патологию [61]. Установлено, что GEFs экспрессируются в эндотелиальных и гладкомышечных клетках артерий и участвуют в регуляции работы данных структур, что обуславливает потенциальную роль GEFs в развитии гипертензивных расстройств, включая ПЭ [62]. Малые ГТФазы имеют широкий спектр эффекторов, тем самым принимают участие в регуляции множества биологических процессов (регуляция трансмембранного транспорта, реорганизация цитоскелета, активация транскрипции, регуляция экспрессии генов и др.) [63]. Сигнальные пути с участием малых G-белков модулируют активность различных мембранных ионных каналов (эпителиального натриевого канала (ENaC), K^+ - и Ca^{2+} -канала). Одним из ключевых факторов регуляции объема циркулирующей в организме жидкости, а следовательно и АД, является реаб-

сорбция ионов натрия в дистальных отделах нефронов через ENaC [64]. Также экспрессия RPM/RGL3 ингибирует индукцию фактора транскрипции Elk-1, участвующего в процессах роста, дифференцировки и миграции клеток [65, 66].

В настоящей работе показана ассоциация GWAS-значимого для АГ полиморфного локуса rs167479 гена *RGL3* с развитием преэклампсии тяжелого течения у населения Центрального Черноземья России (минорный аллель *G* и генотип *GG* повышают риск развития ПЭ тяжелого течения). Полиморфный вариант rs167479 гена *RGL3* оказывает значимые эпигенетические эффекты (локализуется в функционально активном регионе генома, выполняющем функции энхансеров и промоторов в различных органах и тканях, также являющимся областью гиперчувствительности к ДНКазе-1, местом связывания с девятью факторами-регуляторами транскрипции) и ассоциирован с уровнем экспрессии гена *CTC-510F12.3* в гипофизе. Кроме того, rs167479 определяет миссенс-мутацию, приводящую к замене Pro162His в белке RalGDS-like3 и имеющую предикторный потенциал “PROBABLY DAMAGING”.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ “Изучение генетических факторов репродуктивного здоровья женщин” (МД-3284.2022.1.4).

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национально-го комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Michalczyk M., Celewicz A., Celewicz M. et al. The role of inflammation in the pathogenesis of preeclampsia // *Mediators Inflamm.* 2020. V. 2020. P. 3864941. <https://doi.org/10.1155/2020/3864941>
2. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin summary, number 222 // *Obstet. Gynecol.* 2020. V. 135. № 6. P. 1492–1495. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003892>
3. Сереброва В.Н., Трифонова Е.А., Степанов В.А. Беременность как фактор адаптивной эволюции человека. Роль естественного отбора в возникновении преэклампсии // *Генетика.* 2021. Т. 57. № 1. С. 29–43.
4. Turbeville H.R., Sasser J.M. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2020. V. 318. № 6.

- P. F1315–F1326.
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00071.2020>
5. *Chourdakis E., Oikonomou N., Fouzas S. et al.* Preeclampsia emerging as a risk factor of cardiovascular disease in women // *High Blood Press Cardiovasc. Prev.* 2021. V. 28. № 2. P. 103–114.
<https://doi.org/10.1007/s40292-020-00425-7>
 6. *Mendola P., Mumford S.L., Männistö T.I. et al.* Controlled direct effects of preeclampsia on neonatal health after accounting for mediation by preterm birth // *Epidemiology.* 2015. V. 26. № 1. P. 17–26.
<https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000213>
 7. *Khader Y.S., Batieha A., Al-Njadat R.A., Hijazi S.S.* Preeclampsia in Jordan: incidence, risk factors, and its associated maternal and neonatal outcomes // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2018. V. 31. № 6. P. 770–776.
<https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1297411>
 8. *Nahum Sacks K., Friger M., Shoham-Vardi I. et al.* Prenatal exposure to preeclampsia as an independent risk factor for long-term cardiovascular morbidity of the offspring // *Pregnancy Hypertens.* 2018. V. 13. P. 181–186.
<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.06.013>
 9. *Nahum Sacks K., Friger M., Shoham-Vardi I. et al.* Long-term neuropsychiatric morbidity in children exposed prenatally to preeclampsia // *Early Hum. Dev.* 2019. V. 130. P. 96–100.
<https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.01.016>
 10. *Reshetnikov E.A., Akulova L.Y., Dobrodomova I.S. et al.* 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. V. 16. № 3. P. 623–632.
<https://doi.org/10.1177/1470320313501217>
 11. *Severinova O.V., Lokteva T.I., Gureev V.V. et al.* The effect of arginase ii selective inhibitors on the functional parameters of experimental animals in adma-like preeclampsia // *J. Intern. Pharmaceutical Res.* 2019. V. 46. № 4. P. 272–275.
 12. *Vennou K.E., Kontou P.I., Braliou G.G., Bagos P.G.* Meta-analysis of gene expression profiles in preeclampsia // *Pregnancy Hypertens.* 2020. V. 19. P. 52–60.
<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.12.007>
 13. *Решетников Е.А.* Полиморфизм rs34845949 гена *SASH1* ассоциирован с риском развития преэклампсии // *Науч. результаты биомед. исследований.* 2021. Т. 7. № 1. С. 44–55.
<https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-4>
 14. *Golovchenko O., Abramova M., Ponomarenko I. et al.* Functionally significant polymorphisms of ESR1 and PGR and risk of intrauterine growth restriction in population of Central Russia // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020. V. 253. P. 52–57.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.045>
 15. *Galaviz-Hernandez C., Sosa-Macias M., Teran E. et al.* Paternal determinants in preeclampsia // *Front. Physiol.* 2019. V. 9. P. 1870.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01870>
 16. *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 // *Науч. результаты биомед. исследований.* 2018. Т. 4. № 3. С. 38–48.
<https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-4>
 17. *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. V. 58. № 3. P. 390–395.
<https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.11.035>
 18. *Chen G., Li L., Wu J. et al.* Correlations of P-selectin and E-selectin gene polymorphisms with preeclampsia // *Panminerva Med.* 2021. V. 63. № 1. P. 93–94.
<https://doi.org/10.23736/S0031-0808.19.03672-3>
 19. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические Рекомендации (протокол лечения). М., 2016. С. 4–6.
 20. *Ehret G.B., Munroe P.B., Rice K.M. et al.* Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk // *Nature.* 2011. V. 478. № 7367. P. 103–109.
<https://doi.org/10.1038/nature10405>
 21. *Pichler I., Minelli C., Sanna S. et al.* Identification of a common variant in the TFR2 gene implicated in the physiological regulation of serum iron levels // *Hum. Mol. Genet.* 2011. V. 20. № 6. P. 1232–1240.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddq552>
 22. *Astle W.J., Elding H., Jiang T. et al.* The allelic landscape of human blood cell trait variation and links to common complex disease // *Cell.* 2016. V. 167. № 5. P. 1415–1429. e19.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.042>
 23. *Chambers J.C., Zhang W., Lord G.M. et al.* Genetic loci influencing kidney function and chronic kidney disease // *Nat. Genet.* 2010. V. 42. № 5. P. 373–375.
<https://doi.org/10.1038/ng.566>
 24. *Wain L.V., Verwoert G.C., O'Reilly P.F. et al.* Genome-wide association study identifies six new loci influencing pulse pressure and mean arterial pressure // *Nat. Genet.* 2011. V. 43. № 10. P. 1005–1011.
<https://doi.org/10.1038/ng.922>
 25. *Ehret G.B., Ferreira T., Chasman D.I. et al.* The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals // *Nat. Genet.* 2016. V. 48. № 10. P. 1171–1184.
<https://doi.org/10.1038/ng.3667>
 26. *Pilling L.C., Atkins J.L., Duff M.O. et al.* Red blood cell distribution width: Genetic evidence for aging pathways in 116,666 volunteers // *PLoS. One.* 2017. V. 12. № 9. P. e0185083.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185083>
 27. *Raffield L.M., Louie T., Sofer T. et al.* Genome-wide association study of iron traits and relation to diabetes in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL): Potential genomic intersection of iron and glucose regulation? // *Hum. Mol. Genet.* 2017. V. 26. № 10. P. 1966–1978.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddx082>
 28. *Kanai M., Akiyama M., Takahashi A. et al.* Genetic analysis of quantitative traits in the Japanese population links cell types to complex human diseases // *Nat. Gen-*

- et. 2018. V. 50. № 3. P. 390–400.
<https://doi.org/10.1038/s41588-018-0047-6>
29. *Sung Y.J., Winkler T.W., de Las Fuentes L. et al.* A large-scale multi-ancestry genome-wide study accounting for smoking behavior identifies multiple significant loci for blood pressure // *Am. J. Hum. Genet.* 2018. V. 102. № 3. P. 375–400.
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.01.015>
 30. *Oskarsson G.R., Oddsson A., Magnusson M.K. et al.* Predicted loss and gain of function mutations in *ACO1* are associated with erythropoiesis // *Commun. Biol.* 2020. V. 3. № 1. P. 189.
<https://doi.org/10.1038/s42003-020-0921-5>
 31. *Vuckovic D., Bao E.L., Akbari P. et al.* The polygenic and monogenic basis of blood traits and diseases // *Cell.* 2020. V. 182. № 5. P. 1214–1231. e11.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.008>
 32. *Chen J., Spracklen C.N., Marenne G. et al.* The trans-ancestral genomic architecture of glycemic traits // *Nat. Genet.* 2021. V. 53. № 6. P. 840–860.
<https://doi.org/10.1038/s41588-021-00852-9>
 33. *Wain L.V., Vaez A., Jansen R. et al.* Novel blood pressure locus and gene discovery using genome-wide association study and expression data sets from blood and the kidney // *Hypertension.* 2017.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09438>
 34. *Kato N., Loh M., Takeuchi F. et al.* Trans-ancestry genome-wide association study identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation // *Nat. Genet.* 2015. V. 47. № 11. P. 1282–1293.
<https://doi.org/10.1038/ng.3405>
 35. *Shungin D., Winkler T.W., Croteau-Chonka D.C. et al.* New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution // *Nature.* 2015. V. 518. № 7538. P. 187–196.
<https://doi.org/10.1038/nature14132>
 36. *Takeuchi F., Akiyama M., Matoba N. et al.* Interethnic analyses of blood pressure loci in populations of East Asian and European descent // *Nat. Commun.* 2018. V. 9. № 1. P. 5052.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-07345-0>
 37. *Tachmazidou I., Süveges D., Min J.L. et al.* Whole-genome sequencing coupled to imputation discovers genetic signals for anthropometric traits // *Am. J. Hum. Genet.* 2017. V. 100. № 6. P. 865–884.
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.04.014>
 38. *Liu C., Kraja A.T., Smith J.A. et al.* Meta-analysis identifies common and rare variants influencing blood pressure and overlapping with metabolic trait loci // *Nat. Genet.* 2016. V. 48. № 10. P. 1162–1170.
<https://doi.org/10.1038/ng.3660>
 39. *Surendran P., Drenos F., Young R. et al.* Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension // *Nat. Genet.* 2016. V. 48. № 10. P. 1151–1161.
<https://doi.org/10.1038/ng.3654>
 40. *Hoffmann T.J., Ehret G.B., Nandakumar P. et al.* Genome-wide association analyses using electronic health records identify new loci influencing blood pressure variation // *Nat. Genet.* 2017. V. 49. № 1. P. 54–64.
<https://doi.org/10.1038/ng.3715>
 41. *Giri A., Hellwege J.N., Keaton J.M. et al.* Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals // *Nat. Genet.* 2019. V. 51. № 1. P. 51–62.
<https://doi.org/10.1038/s41588-018-0303-9>
 42. *German C.A., Sinsheimer J.S., Klimentidis Y.C. et al.* Ordered multinomial regression for genetic association analysis of ordinal phenotypes at Biobank scale // *Genet. Epidemiol.* 2020. V. 44. № 3. P. 248–260.
<https://doi.org/10.1002/gepi.22276>
 43. *Wu Y., Byrne E.M., Zheng Z. et al.* Genome-wide association study of medication-use and associated disease in the UK Biobank // *Nat. Commun.* 2019. V. 10. № 1. P. 1891.
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-09572-5>
 44. *Sakaue S., Kanai M., Tanigawa Y. et al.* A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes // *Nat. Genet.* 2021. V. 53. № 10. P. 1415–1424.
<https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x>
 45. *Jeong H., Jin H.S., Kim S.S., Shin D.* Identifying Interactions between Dietary Sodium, Potassium, Sodium-Potassium Ratios, and FGF5 rs16998073 variants and their associated risk for hypertension in Korean Adults // *Nutrients.* 2020. V. 12. № 7. P. 2121.
<https://doi.org/10.3390/nu12072121>
 46. *Tikunova E., Ovtcharova V., Reshetnikov E. et al.* Genes of tumor necrosis factors and their receptors and the primary open angle glaucoma in the population of Central Russia // *Int. J. Ophthalmol.* 2017. V. 10. P. 1490–1494.
<https://doi.org/10.18240/ijo.2017.10.02>
 47. *Reshetnikov E., Zarudskaya O., Polonikov A. et al.* Genetic markers for inherited thrombophilia are associated with fetal growth retardation in the population of Central Russia // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2017. V. 43. № 7. P. 1139–1144.
<https://doi.org/10.1111/jog.13329>
 48. *Starikova D., Ponomarenko I., Reshetnikov E. et al.* Novel data about association of the functionally significant polymorphisms of the MMP-9 gene with exfoliation glaucoma in the Caucasian population of Central Russia // *Ophthalmic. Res.* 2021. V. 64. № 3. P. 458–464.
<https://doi.org/10.1159/000512507>
 49. *Ward L.D., Kellis M.* HaploReg v4: Systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease // *Nucl. Acids Res.* 2016. V. 44. № D1. P. D877–D881.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340>
 50. *Che R., Jack J.R., Motsinger-Reif A.A., Brown C.C.* An adaptive permutation approach for genome-wide association study: Evaluation and recommendations for use // *BioData Min.* 2014. V. 7. № 1. P. 9.
<https://doi.org/10.1186/1756-0381-7-9>
 51. *Purcell S., Neale B., Todd-Brown K. et al.* PLINK: A tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses // *Am. J. Hum. Genet.* 2007. V. 81. № 3. P. 559–575.
<https://doi.org/10.1086/519795>
 52. *GTE Consortium.* The GTE Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues // *Science.* 2020. V. 369. № 6509. P. 1318–1330.
<https://doi.org/10.1126/science.aaz1776>
 53. *Minyaylo O., Ponomarenko I., Reshetnikov E. et al.* Functionally significant polymorphisms of the MMP-9

- gene are associated with peptic ulcer disease in the Caucasian population of Central Russia // *Sci. Rep.* 2021. V. 11. № 1. P. 13515.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-92527-y>
54. Adzhubei I., Jordan D.M., Sunyaev S.R. Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2 // *Curr. Protoc. Hum. Genet.* 2013.
<https://doi.org/10.1002/0471142905.hg0720s76>
55. Moskalenko M.I., Milanova S.N., Ponomarenko I.V. et al. Study of associations of polymorphism of matrix metalloproteinases genes with the development of arterial hypertension in men // *Kardiologiya.* 2019. V. 59. № 7S. P. 31–39.
<https://doi.org/10.18087/cardio.2598>
56. Polonikov A., Rymarova L., Klyosova E. et al. Matrix metalloproteinases as target genes for gene regulatory networks driving molecular and cellular pathways related to a multistep pathogenesis of cerebrovascular disease // *J. Cell. Biochemistry.* 2019. V. 120. № 10. P. 16467–16482.
<https://doi.org/10.1002/jcb.28815>
57. Moskalenko M., Ponomarenko I., Reshetnikov E. et al. Polymorphisms of the matrix metalloproteinase genes are associated with essential hypertension in a Caucasian population of Central Russia // *Sci. Rep.* 2021. V. 11. № 1. P. 5224.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-84645-4>
58. Stelzer G., Rosen N., Plaschkes I. et al. The GeneCards suite: From gene data mining to disease genome sequence analyses // *Curr. Protoc. Bioinformatics.* 2016. V. 54. P. 1.30.1–1.30.33.
<https://doi.org/10.1002/cpbi.5>
59. McNiven M.A., Razidlo G.L. Regulation of cell migration // *Encyclopedia Cell Biology.* 2016. V. 3. P. 208–215.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394447-4.30030-X>
60. Budko A.A., Khesina P.A., Diakov L.M., Lazarevich N.L. Small GTPase Rab3B: Biological properties and possible role in carcinogenesis // *Advances Mol. Oncology.* 2018. V. 5. № 4. P. 78–85.
<https://doi.org/10.17650/2313-805X-2018-5-4-78-85>
61. Loirand G., Scalbert E., Bril A., Pacaud P. Rho exchange factors in the cardiovascular system // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2008. V. 8. № 2. P. 174–180.
<https://doi.org/10.1016/j.coph.2007.12.006>
62. Li M., Jiao Q., Xin W. et al. The emerging role of Rho guanine nucleotide exchange factors in cardiovascular disorders: Insights into atherosclerosis: A mini review // *Front. Cardiovasc. Med.* 2022. V. 8. P. 782098.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.782098>
63. Hurd C.A., Brear P., Revell J. et al. Affinity maturation of the RLIP76 Ral binding domain to inform the design of stapled peptides targeting the Ral GTPases // *J. Biol. Chem.* 2021. V. 296. P. 100101.
<https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.015735>
64. Карпушев А.В., Михайлова В.Б., Абрамочкин Д.В. Роль малых G-белков в регуляции ионных каналов // *Успехи физиол. наук.* 2020. Т. 51. № 1. С. 3–17.
<https://doi.org/10.31857/S0301179820010063>
65. Ehrhardt G., Korherr C., Wieler J. et al. A novel potential effector of M-Ras and p21 Ras negatively regulates p21 Ras-mediated gene induction and cell growth // *Oncogene.* 2001. V. 20. № 2. P. 188–197.
<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1204053>
66. Kasza A. Signal-dependent Elk-1 target genes involved in transcript processing and cell migration // *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. V. 1829. № 10. P. 1026–1033.
<https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2013.05.004>

The Polymorphic Locus rs167479 of the *RGL3* Gene Is Associated with the Risk of Severe Preeclampsia

M. Yu. Abramova^{a, *}, I. V. Ponomarenko^a, and M. I. Churnosov^a

^aBelgorod State National Research University, Belgorod, 308015 Russia

*e-mail: abramova_myu@bsu.edu.ru

In this work, the associations of polymorphism of candidate genes of arterial hypertension with the development of severe preeclampsia (PE) in the population of the Central Chernozem region of Russia studied. Genotyping of five polymorphic variants (rs1799945 of the *HFE* gene, rs8068318 of the *TBX2* gene, rs1173771 of the *AC025459.1* gene, rs932764 of the *PLCE1* gene, rs167479 of the *RGL3* gene) performed in 217 women with severe PE and 235 pregnant women with moderate PE. It was revealed that the *G* allele and the *GG* genotype of the rs167479 polymorphic locus of the *RGL3* gene are associated with the risk of severe PE according to allelic (OR = 1.35, $p_{perm} = 0.02$), additive (OR = 1.36, $p_{perm} = 0.02$) and recessive (OR = 1.61, $p_{perm} = 0.04$) genetic models. It has been established that this polymorphic locus is localized in a functionally active region of the genome that performs the functions of enhancers and promoters in various organs and tissues, is an area of hypersensitivity to DNase-1, a binding site with nine transcription regulatory factors and is associated with the expression level of the *CTC-510F12.3* gene in the pituitary gland. In addition, rs167479 identifies a missense mutation that leads to the replacement of the amino acid Pro162His in the RalGDS-like3 protein and has a predictor potential of “PROBABLY DAMAGING”.

Keywords: preeclampsia, polymorphic locus, *RGL3*, GWAS.