

УДК 575.16

ЛОКУС rs833061 ГЕНА *VEGF* У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ АССОЦИИРОВАН С ВЕСОМ НОВОРОЖДЕННОГО

© 2021 г. О. В. Головченко¹, М. Ю. Абрамова¹, И. В. Пономаренко¹, М. И. Чурносков¹, *

¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, 308015 Россия

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

Поступила в редакцию 14.10.2020 г.

После доработки 27.01.2021 г.

Принята к публикации 01.02.2021 г.

Изучали ассоциации веса новорожденного с полиморфными локусами генов факторов роста у беременных с преэклампсией (ПЭ) и рассмотрели их регуляторный потенциал. В группе беременных с ПЭ ($n = 190$) выполнено молекулярно-генетическое исследование пяти полиморфных локусов генов факторов роста – rs4444903 *EGF*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR2*, rs6214 *IGF1*, rs1800469 *TGFβ1*. Соматометрия новорожденных проведена стандартными методами. Ассоциации исследуемых полиморфных локусов с весом новорожденного изучались с помощью лог-линейного регрессионного анализа. Установлено, что генетическим фактором риска рождения маловесных детей у беременных с ПЭ является аллель С локуса rs833061 гена *VEGFA* ($p_{\text{perm}} = 0.002$): у женщин с генотипом Т/Т вес новорожденного наибольший (в среднем 3524 г), тогда как у женщин с генотипом С/С вес новорожденного минимальный (в среднем 3415 г). Показано, что аллель С полиморфного локуса rs833061 ассоциирован с низкой транскрипцией гена *VEGFA* в щитовидной железе, более высоким уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта гена *VEGFA* в скелетной мускулатуре, повышает аффинность ДНК к транскрипционным факторам BCL, Pax-5 и Znf143, влияет на взаимодействие ДНК с более чем 20 различными регуляторными белками (CTCF, RAD21, ZNF263, MAX и др.). Выявили, что локус rs833061 гена *VEGFA* у беременных с ПЭ ассоциирован с весом новорожденных и имеет значимый регуляторный потенциал.

Ключевые слова: вес новорожденного, преэклампсия, однонуклеотидный полиморфизм (SNP), *VEGFA*, ассоциации.

DOI: 10.31857/S0016675821090034

Антропометрические параметры (вес, рост) являются одними из ключевых показателей состояния новорожденного, которые, во-первых, характеризуют течение прошедшей беременности – эмбриональный рост, как известно, является важным показателем исхода беременности и отражает взаимодействие физиологических и патологических факторов, влияющих на плод в течение внутриутробного развития [1]. Нередко такие осложнения беременности как плацентарная недостаточность и преэклампсия приводят к рождению маловесных детей и в ряде случаев к развитию задержки роста плода [1, 2]. Во-вторых, низкий вес у новорожденных является известным фактором риска перинатальной заболеваемости (развитие дистресс-синдрома, мекониальной аспирации, некрозирующего энтероколита и др.) и смертности [2, 3]. В-третьих, у маловесных детей повышен риск развития различных заболеваний (сердечно-сосудистых, дислипидемии, метаболического синдрома и др.) во взрослой жизни [4, 5].

Согласно данным литературы важное значение в формировании антропометрических характеристик новорожденного (вес, рост) имеют материнские факторы (сосудистые и метаболические заболевания, тромбофилические состояния, нарушения питания, лекарственные препараты и др.) [3, 4, 6, 7] и в том числе генетические детерминанты материнского организма [8–10]. В исследованиях последних лет (в том числе выполненных на полногеномном уровне) показана связь полиморфизма ряда генов-кандидатов “материнского” генома с ростом и весом новорожденного [8, 9, 11]. Следует отметить, что в Российской Федерации такие исследования малочисленны. Тогда как установление генетических факторов материнского организма, ассоциированных с ростовесовыми показателями новорожденных, позволит уже на прегравидарном этапе формировать группы риска по рождению маловесных детей и уже в этих группах реализовать мероприятия по их предупреждению.

Цель исследования – изучить ассоциации веса новорожденного с полиморфными локусами генов факторов роста у беременных с преэклампсией и рассмотреть их регуляторный потенциал.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное исследование было включено 190 беременных с преэклампсией (ПЭ), находившиеся под наблюдением в Перинатальном центре областной клинической больницы Святителя Иоасафа г. Белгорода (средний возраст 26.88 ± 5.37 лет). Диагноз ПЭ ставился на основании наличия генерализованных отеков, артериальной гипертензии и протеинурии. В выборки включались не родственные русские женщины, родившиеся в Центрально-Черноземном регионе РФ [12]. Из исследуемых выборок исключались индивидуумы с заболеваниями матки (фибромиома матки, аномалии развития внутренних половых органов), другой патологией беременности (аномалии прикрепления и расположения плаценты, задержка роста плода, резус-конфликт), патологией плода (ВПР), многоплодной беременностью. Клиническое и клинико-лабораторное обследование беременных проводилось на сроке родоразрешения. Соматометрия новорожденных проводилась стандартными методами. Данное исследование проводилось под контролем этического комитета медицинского факультета НИУ БелГУ (от каждой женщины, включенной в исследование, было получено информированное согласие).

Всем беременным с ПЭ проведено молекулярно-генетическое исследование пяти полиморфных локусов генов факторов роста: rs4444903 *EGF*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR2*, rs6214 *IGF1*, rs1800469 *TGFβ1*. Включенные в исследование полиморфные варианты являются регуляторными (rSNP) [13] – согласно базы данных HaploReg (v.4.1) (<http://compbio.mit.edu/HaploReg>) они имеют значимый регуляторный потенциал. Выделение ДНК и генотипирование полиморфных локусов проводилось по методике, представленной ранее [14].

Для изучения ассоциации исследуемых полиморфных локусов с весом новорожденного использовался лог-линейный регрессионный анализ (рассматривались аллельная, аддитивная, рецессивная и доминантная генетические модели). Вычисления проводились в программе PLINK v. 2.050 (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>). Рассчитывались коэффициенты регрессии (β) и их ошибки (SE), характеризующие направленность изменения изучаемого количественного показателя (веса новорожденного) на один полиморфный генетический вариант (минорный аллель). Следует отметить, что во-первых, в связи с тем, что распределение веса новорожденного в исследуемой выборке, оцененное с помощью критерия

Шапиро–Уилка, отличалось от нормального, для линейного регрессионного анализа использовались трансформированные значения веса новорожденного. Во-вторых, в генетический анализ в качестве ковариат включались возраст и индекс массы тела (до беременности) матерей (количественные переменные). В-третьих, при проведении расчетов выполнялась коррекция на множественные сравнения с помощью адаптивного пермутационного теста (p_{perm}). Статистически значимым считали уровень $p_{perm} < 0.05$.

Для полиморфных локусов генов факторов роста, показавших значимые ассоциации с весом новорожденных, рассмотрена их связь с экспрессией генов (eQTL) и альтернативным сплайсингом (sQTL) (изучались ассоциации аллельных вариантов полиморфных локусов с уровнем транскрипции генов и альтернативного сплайсинга с использованием данных проекта GTExportal (<http://www.gtexportal.org/>) по ранее представленной методике [15]), эпигенетические эффекты (с помощью онлайн программы HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>) по методике, изложенной ранее [16]).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный популяционно-генетический анализ наблюдаемого распределения генотипов по изучаемым полиморфным локусам генов факторов роста (rs4444903 *EGF*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR2*, rs6214 *IGF1*, rs1800469 *TGFβ1*) показал его соответствие ожидаемому распределению согласно равновесия Харди–Вайнберга ($p > 0.05$).

Установлена ассоциация локуса rs833061 гена *VEGFA* с весом новорожденных в соответствии со всеми рассматриваемыми генетическими моделями (аллельной, аддитивной, доминантной и рецессивной) (табл. 1). Согласно полученным данным минорный аллель Т полиморфизма rs833061 гена *VEGFA* достоверно связан с более высоким весом новорожденных (для аллельной модели $\beta = 0.171$, $p = 0.003$, $p_{perm} = 0.005$, аддитивной модели $\beta = 0.176$, $p = 0.002$, $p_{perm} = 0.002$, доминантной модели $\beta = 0.212$, $p = 0.02$, $p_{perm} = 0.02$, рецессивной модели $\beta = 0.248$, $p = 0.008$, $p_{perm} = 0.009$). Соответственно референсный аллель С этого полиморфного варианта гена *VEGFA* ассоциирован с низким весом новорожденных. У женщин, имеющих генотип Т/Т (локуса rs833061), вес новорожденного максимальный и составляет в среднем 3524 г, тогда как у женщин, имеющих генотип С/С, вес новорожденного минимальный и составляет в среднем 3415 г ($p = 0.003$, $p_{perm} = 0.005$).

Итак, нами установлено, что генетическим фактором риска рождения маловесных детей у беременных с ПЭ является аллель С варианта rs833061 гена *VEGFA*.

Таблица 1. Ассоциации веса новорожденного с полиморфными локусами генов факторов роста у беременных с преэклампсией

Полиморфный вариант	Генотипы (генетические модели)	<i>n</i> (абс.)	%	Вес новорожденных $\bar{X} \pm SD$, граммы
rs4444903 <i>EGF</i>	A/A	64	35.96	3485 ± 357
	A/G	78	43.82	3456 ± 436
	G/G	36	20.22	3464 ± 323
	Минорный аллель G (аллельная модель)	$\beta = -0.014 \pm 0.053, p = 0.79$		
	A/A vs. A/G vs. G/G (аддитивная модель)	$\beta = -0.002 \pm 0.052, p = 0.96$		
	A/A vs. A/G + G/G (доминантная модель)	$\beta = 0.038 \pm 0.080, p = 0.63$		
	A/A + A/G vs. G/G (рецессивная модель)	$\beta = -0.063 \pm 0.097, p = 0.51$		
rs833061 <i>VEGFA</i>	C/C	44	23.91	3415 ± 280
	C/T	96	52.18	3492 ± 385
	T/T	44	23.91	3524 ± 520
	Минорный аллель T (аллельная модель)	$\beta = 0.171 \pm 0.058, p = 0.003$		
	C/C vs. C/T vs. T/T (аддитивная модель)	$\beta = 0.176 \pm 0.056, p = 0.002$		
	C/C vs. C/T + T/T (доминантная модель)	$\beta = 0.212 \pm 0.092, p = 0.02$		
	C/C + C/T vs. T/T (рецессивная модель)	$\beta = 0.249 \pm 0.091, p = 0.008$		
rs2981582 <i>FGFR2</i>	C/C	64	35.36	3499 ± 391
	C/T	93	51.38	3485 ± 393
	T/T	24	13.26	3438 ± 463
	Минорный аллель T (аллельная модель)	$\beta = 0.001 \pm 0.062, p = 0.99$		
	C/C vs. C/T vs. T/T (аддитивная модель)	$\beta = -0.022 \pm 0.061, p = 0.72$		
	C/C vs. C/T + T/T (доминантная модель)	$\beta = -0.039 \pm 0.084, p = 0.64$		
	C/C + C/T vs. T/T (рецессивная модель)	$\beta = -0.006 \pm 0.119, p = 0.95$		
rs6214 <i>IGF1</i>	G/G	68	38.20	3466 ± 399
	G/A	84	47.19	3507 ± 431
	A/A	26	14.61	3405 ± 296
	Минорный аллель A (аллельная модель)	$\beta = -0.033 \pm 0.061, p = 0.58$		
	G/G vs. G/A vs. A/A (аддитивная модель)	$\beta = -0.019 \pm 0.059, p = 0.74$		
	G/G vs. G/A + A/A (доминантная модель)	$\beta = 0.021 \pm 0.084, p = 0.79$		
	G/G + G/A vs. A/A (рецессивная модель)	$\beta = -0.113 \pm 0.114, p = 0.32$		
rs1800469 <i>TGFβ1</i>	C/C	70	38.04	3406 ± 364
	C/T	90	48.91	3539 ± 447
	T/T	24	13.04	3484 ± 269
	Минорный аллель T (аллельная модель)	$\beta = 0.030 \pm 0.061, p = 0.62$		
	C/C vs. C/T vs. T/T (аддитивная модель)	$\beta = 0.035 \pm 0.059, p = 0.56$		
	C/C vs. C/T + T/T (доминантная модель)	$\beta = 0.113 \pm 0.081, p = 0.17$		
	C/C + C/T vs. T/T (рецессивная модель)	$\beta = -0.098 \pm 0.119, p = 0.41$		

Примечание. $\beta \pm SE$ – коэффициент линейной регрессии (изменение трансформированного значения веса новорожденного на минорный аллель) и его ошибка, получены с помощью линейной регрессии с учетом коррекции на ковариаты (возраст беременной и ее индекс массы тела до беременности); *p* – уровень значимости, жирным выделены значимые различия.

Проведенный (с помощью современных мировых баз данных по функциональной геномике) анализ регуляторных эффектов локуса rs833061 гена *VEGFA* свидетельствует о его чрезвычайно важном функциональном значении в организме.

Во-первых, в соответствии с онлайн-программой HaploReg (v4.1), локус rs833061 (расположен на расстоянии 434 bp от 5' конца гена *VEGFA*) локализован в области “открытого” хроматина, а также в функционально активных участках генома (промоторы и энхансеры). rs833061 проявляет значимые функциональные эффекты в различных культурах клеток, органах плода и взрослого организма, имеющих “ключевое” значение в формировании антропометрических характеристик эмбриона и плода (клеточные линии трофобласта и зародышевых листков, провизорные органы – плацента и амнион, и др.).

Во-вторых, по данным HaploReg (v4.1), полиморфный вариант rs833061 локализован в области сайтов взаимодействия ДНК с более чем 20 различными регуляторными белками (СМЫС, E2F6, HDAC2, HEY1, YY1, TAF1, CTCF, RAD21, ZNF263, MAX и др.) и в том числе протеинами, которые имеют “ключевую” роль в регуляции транскрипционной активности генов в организме (CTCF и др.) [17].

В-третьих, согласно материалам базы данных HaploReg (v4.1), вариант rs833061 гена *VEGFA* находится в области регуляторных мотивов ДНК, являющихся сайтами связывания с тремя факторами транскрипции (BCL, Pax-5 и Znf143). При этом аллель С, ассоциированный по нашим данным с низким весом новорожденных, повышает афинность к всем трем рассматриваемым факторам транскрипции BCL (различие между LOD scores аллелей С и Т составляет 11.1), Pax-5 (различие между LOD scores аллелей С и Т составляет 2.2), Znf143 (различие между LOD scores аллелей С и Т составляет 0.8).

В-четвертых, по данным проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx), вариант rs833061 ассоциирован с уровнем экспрессии гена *VEGFA* в щитовидной железе (коэффициент линейной регрессии для аллеля Т равен $\beta = 0.11$, $p = 0.00014$, $p_{FDR} \leq 0.05$).

В-пятых, полиморфный локус rs833061, в соответствии с материалами базы данных GTExportal, связан с уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта гена *VEGFA* в скелетной мускулатуре (ID интрона – 43772958:43774341:clu_32412, нормализованный коэффициент вырезания интронов для аллеля Т равен $\beta = -0.29$, $p = 7.1e-9$, $p_{FDR} \leq 0.05$).

Итак, согласно полученных нами данных, полиморфный локус rs833061 гена *VEGFA* у беременных с ПЭ ассоциирован с весом новорожденных, и медико-биологической основой данной ассоциации могут являться выраженные функциональные эффекты локуса rs833061 в организме: он связан с

экспрессией гена *VEGFA* в щитовидной железе, ассоциирован с уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта гена *VEGFA* в скелетной мускулатуре, определяет афинность ДНК к трем факторам транскрипции (BCL, Pax-5 и Znf143), детерминирует белок–ДНК взаимодействия с большим количеством (более 20) различных регуляторных протеинов (транскрипционные регуляторы CTCF, ZNF263, RAD21 и др.) и локализован в зоне функционально активного “открытого” хроматина (промоторы, энхансеры и др.). При этом аллель С данного локуса, являющийся фактором риска рождения маловесных детей у беременных с ПЭ, ассоциирован с низкой транскрипцией гена *VEGFA* в щитовидной железе, с более высоким уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта гена *VEGFA* в скелетной мускулатуре, а также повышает афинность ДНК к транскрипционным факторам BCL, Pax-5 и Znf143.

По данным информационного ресурса GeneCards: The Human Gene Database (<http://www.genecards.org/>), ген *VEGFA* является членом семейства генов факторов роста VEGF – он кодирует фактор роста эндотелия сосудов А. Данный белок существует как дисульфид-связанный гомодимер и является гепарин-связывающим. Фактор роста эндотелия сосудов А индуцирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток сосудов и имеет важное значение как для физиологического, так и для патологического ангиогенеза [18]. Следует отметить, что белок VEGFA играет важную роль в васкулогенезе – росте сосудов у эмбриона с дифференцировкой ангиобластов в эндотелиоциты. Результаты ряда исследований свидетельствуют о “ключевом” значении VEGFA в развитии организма, как в эмбриональном, так и раннем постнатальном периодах. “Выключение” гена *VEGFA* может приводить к гибели эмбриона на ранних стадиях развития [19]. Экспериментальные исследования, связанные с введением мышам ингибиторов VEGF на ранних этапах эмбрионального развития (1-й–8-ой дни), продемонстрировали остановку роста и летальный исход лабораторных животных [20].

Полиморфизм гена фактора роста эндотелия сосудов А имеет важное медико-биологическое значение в организме. В каталоге полногеномных исследований (GWAS) National Human Genome Research Institute (<http://www.genome.gov/gwastudies/>) имеется информация о более 90 различных GWAS исследованиях ассоциаций полиморфных локусов гена *VEGFA* с формированием различных признаков и заболеваний человека (антропометрические показатели, сахарный диабет 2-го типа, заболевания почек и др.), в результате которых установлено более 140 значимых ассоциаций на полногеномном уровне.

Следует отметить, что вовлеченность полиморфного локуса rs833061 гена *VEGFA* (по нашим данным ассоциирован с весом новорожденных у беременных с ПЭ) в развитие различных заболеваний человека активно изучается различными научными коллективами — в базе NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/?term=rs833061>) на февраль 2020 г. имеется более 150 работ, посвященных медико-биологическим исследованиям rs833061 гена *VEGFA*. В исследовании Ben Ali Gannoun с соавт. [21] продемонстрирована ассоциация данного полиморфизма (в составе гаплотипа) с развитием преэклампсии. В работе S.A. Yalcintepe с соавт. [22] установлены значимые различия в частотах генотипов rs833061 между матерями и их спонтанными абортусами. Авторы отмечают, что локус rs833061 является фактором риска спонтанных абортов. Значимая роль rs833061 в привычном невынашивании беременности отмечается в работе [23]. Также показаны ассоциации данного полиморфного локуса с развитием врожденных пороков сердца [24], поликистоза яичников [25], различных онкологических (рак яичников [26], рак легких [27]) и метаболических заболеваний (диабетическая ретинопатия у больных сахарным диабетом 2-го типа [28]).

Можно, предположить, что одним из важных механизмов реализации медико-биологических эффектов rs833061 гена *VEGFA* в организме, определяющих его вовлеченность в формирование различных заболеваний (и в том числе лежащих в основе, установленной в нашей работе, его ассоциации с весом новорожденных) является его влияние на процессы взаимодействия ДНК с более чем 20 различными регуляторными белками, в том числе играющими центральную роль в регуляции активности генов в организме. Так, например транскрипционный фактор CTCF, согласно данным литературы, является одним из основных участников различных сетей регуляции генов, включая активацию и репрессию транскрипции, образование независимо функционирующих доменов хроматина, регуляцию импринтинга, организацию инсуляторов, регуляцию альтернативного сплайсинга и др. [17].

Таким образом, локус rs833061 гена *VEGFA* у беременных с ПЭ ассоциирован с весом новорожденных, и медико-биологической основой данной ассоциации могут являться выраженные функциональные эффекты rs833061 в организме: он связан с экспрессией гена *VEGFA* в щитовидной железе, ассоциирован с уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта гена *VEGFA* в скелетной мускулатуре, определяет афинность ДНК к трем факторам транскрипции (BCL, Pax-5 и Znf143), влияет на взаимодействие ДНК с более чем 20 различными регуляторными белками

(CMYC, E2F6, HDAC2, HEY1, YY1, TAF1, CTCF, RAD21, ZNF263, MAX и др.). Данный локус находится в регионе гиперчувствительности к ДНКазе-1 и модифицированных гистонов, маркирующих энхансеры и промоторы (том числе “активные” энхансеры и промоторы) в более чем 100 различных культурах клеток, тканях и органах, как взрослого организма, так и плода.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 года 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. *Стрижаков А.М., Лунатов И.С., Тезиков Ю.В.* Плацентарная недостаточность: Патогенез. Прогнозирование. Диагностика. Профилактика. Акушерская тактика. Самара: ООО “ОФОРТ”, 2014. 239 с.
2. *Sharma D., Shastri S., Sharma P.* Intrauterine growth restriction. Antenatal and postnatal aspects // *Clin. Med. Insights: Pediatrics*. 2016. V. 10. P. 67–83. <https://doi.org/10.4137/CMPed.S40070>
3. *Malhotra A., Allison B.J., Castillo-Melendez M. et al.* Neonatal morbidities of fetal growth restriction: Pathophysiology and impact // *Front. Endocrinol*. 2019. V. 10. P. 55. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00055>
4. *Devaskar S.U., Chu A.* Intrauterine growth restriction: Hungry for an answer // *Physiology (Bethesda)*. 2016. V. 31(2). P. 131–146. <https://doi.org/10.1152/physiol.00033.2015>
5. *Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б., Щедрина И.Д.* Молекулярно-генетические и эпигенетические аспекты нарушения рецептивности эндометрия у женщин с низкой массой тела при рождении // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019. Т. 18. № 4. С. 35–43. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-4-35-43>
6. *Nardoza L.M.M., Caetano A.C.R., Zamarian A.C.P. et al.* Fetal growth restriction: Current knowledge // *Arch. Gynecol. Obstet*. 2017. V. 295. P. 1061–1077. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4341-9>
7. *Hwang L.D., Lawlor D.A., Freathy R.M. et al.* Using a two-sample Mendelian randomization design to investigate a possible causal effect of maternal lipid concentrations on offspring birth weight // *Int. J. Epidemiol*. 2019. V. 48(5). P. 1457–1467. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz160>

8. *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>
9. *Beaumont R.N., Warrington N.M., Cavadino A. et al.* Genome-wide association study of offspring birth weight in 86577 women identifies five novel loci and highlights maternal genetic effects that are independent of fetal genetics // *Hum. Mol. Genet.* 2018. V. 27(4). P. 742–756.
10. *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>
11. *Horikoshi M., Beaumont R.N., Day F.R. et al.* Genome-wide associations for birth weight and correlations with adult disease // *Nature.* 2016. V. 538(7624). P. 248–252. <https://doi.org/10.1038/nature19806>
12. *Litovkina O., Nekipelova E., Dvornyk V. et al.* Genes involved in the regulation of vascular homeostasis determine renal survival rate in patients with chronic glomerulonephritis // *Gene.* 2014. V. 546(1). P. 112–116. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.04.020>
13. *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>
14. *Решетников Е.А.* Поиск ассоциаций генов-кандидатов, дифференциально экспрессирующихся в плаценте, с риском развития плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода // *Науч. результаты биомед. исследований.* 2020. Т. 6. № 3. С. 338–349. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-5>
15. *Ponomarenko I., Reshetnikov E., Polonikov A. et al.* Candidate genes for age at menarche are associated with endometrial hyperplasia // *Gene.* 2020. V. 757. P. 144933. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144933>
16. *Ponomarenko I., Reshetnikov E., Polonikov A. et al.* Candidate genes for age at menarche are associated with endometriosis // *Reprod. Biomed. Online.* 2020. V. 41(5). P. 943–956. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.016>
17. *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 [published online ahead of print, 2020 Oct 23] // *Ophthalmic Res.* 2020. <https://doi.org/10.1159/000512507>
18. *Ponomarenko I., Reshetnikov E., Altuchova O. et al.* Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women // *Gene.* 2019. V. 686. P. 228–236. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.042>
19. *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>
20. *Ponomarenko I., Reshetnikov E., Polonikov A. et al.* Candidate genes for age at menarche are associated with uterine leiomyoma // *Front. Genet.* 2021. V. 11. P. 512940. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.512940>
21. *Zafar M.I., Zheng J., Kong W. et al.* The role of vascular endothelial growth factor-B in metabolic homeostasis: current evidence // *Biosci. Rep.* 2017. V. 37(4). BSR20171089. <https://doi.org/10.1042/BSR20171089>
22. *Ferrara N., Carver-Moore K., Chen H. et al.* Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene // *Nature.* 1996. V. 380(6573). P. 439–442.
23. *Jung Y.W., Ahn E.H., Kim J.O. et al.* Association of genetic polymorphisms in VEGF-460, -7 and -583 and hematocrit level with the development of idiopathic recurrent pregnancy loss and a meta-analysis // *J. Gene Med.* 2018. V. 20(9). P. e3048. <https://doi.org/10.1002/jgm.3048>
24. *Wang W., Xu A., Xu H.* The roles of vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in congenital heart diseases: a meta-analysis // *Growth Factors.* 2018. V. 36(5–6). P. 232–238. <https://doi.org/10.1080/08977194.2018.1513505>
25. *Huang L., Wang L.L.* Association between VEGF gene polymorphisms (11 sites) and polycystic ovary syndrome risk // *Biosci. Rep.* 2020. V. 40(3). BSR20191691. <https://doi.org/10.1042/BSR20191691>
26. *Xu C.H., He Z.H., Xu H.* Association of four genetic polymorphisms in the vascular endothelial growth factor-A gene and development of ovarian cancer: a meta-analysis // *Oncotarget.* 2017. V. 8(42). P. 73063–73078. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20379>
27. *Yang F., Qin Z., Shao C. et al.* Association between VEGF gene polymorphisms and the susceptibility to lung cancer: An updated meta-analysis // *Biomed. Res. Int.* 2018. V. 2018. P. 9271215. <https://doi.org/10.1155/2018/9271215>
28. *Han L., Zhang L., Xing W. et al.* The associations between VEGF gene polymorphisms and diabetic retinopathy susceptibility: a meta-analysis of 11 case-control studies // *J. Diabetes Res.* 2014. V. 2014. P. 805801. <https://doi.org/10.1155/2014/805801>

Locus rs833061 of the *VEGF* Gene in Pregnant Women with Preeclampsia Is Associated with Newborn Weight

O. V. Golovchenko^a, M. Y. Abramova^a, I. V. Ponomarenko^a, and M. I. Churnosov^{a, *}

^aBelgorod State University, Belgorod, 308015 Russia

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

We studied the associations of newborn weight with polymorphic loci of growth factor genes in pregnant women with preeclampsia (PE) and considered their regulatory potential. In the group of pregnant women with PE ($n = 190$), a molecular genetic study of five polymorphic loci of growth factor genes was performed: rs4444903 *EGF*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR2*, rs6214 *IGF1*, rs1800469 *TGFβ1*. Newborn somatometry was performed using standard methods. Associations of the studied polymorphic loci with newborn weight were studied using log-linear regression analysis. It was found that the genetic risk factor for the birth of small children in pregnant women with PE is the allele C of the rs833061 polymorphism of the *VEGFA* gene ($p_{\text{perm}} = 0.002$): women with the T/T genotype have the highest newborn weight (on average 3524 g), while women with the C/C genotype have the minimum newborn weight (on average 3415 g). It is shown that the allele C of polymorphic locus rs833061 associated with low transcription of the *VEGFA* gene in the thyroid gland, a higher level of alternative splicing of the *VEGFA* gene transcript in skeletal muscle, increases affinity of DNA to transcription factors BCL, Pax-5 and Znf143, affects the interaction of DNA with more than 20 different regulatory proteins (CTCF, RAD21, ZNF263, MAX, etc.). Revealed that polymorphism rs833061 of the *VEGF* gene in pregnant women with PE associated with weighing the newborn and has considerable regulatory potential.

Keywords: newborn weight, preeclampsia, single-nucleotide polymorphism, *VEGFA*, associations.