

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-144-155>
УДК 577.214/.215:618.36

Анализ коэкспрессии генов плацентарного транскриптома как основа для поиска ключевых сигнальных путей и биомаркеров больших акушерских синдромов

Е.А. Трифонова^{1, 2}, А.В. Марков¹, А.А. Зарубин¹, А.А. Бабовская¹,
И.Г. Куценко², Т.В. Габидулина², Е.В. Ижойкина², В.Н. Сереброва¹,
В.А. Степанов¹

¹ Научно-исследовательский институт генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634050, Российская Федерация, Томск, наб. р. Ушайки, 10

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Цель: изучение молекулярных механизмов развития заболеваний группы больших акушерских синдромов (БАС) на уровне транскриптома материнской части плаценты человека.

Материал и методы. С помощью базы данных Gene Expression Omnibus (GEO) был осуществлен поиск результатов полногеномного профилирования плацентарной ткани человека для следующих фенотипов: физиологическая беременность, преэклампсия (ПЭ), невынашивание беременности и задержка роста плода (ЗРП). Было отобрано 11 наборов данных, которые были дополнены результатами собственного исследования, суммарно в интегративный анализ был включен 481 образец плацентарной ткани человека. Биоинформатическая обработка и статистический анализ данных были выполнены в программной среде R 3.6.1 с использованием пакетов Bioconductor. Итоговые наборы данных, объединенные по трем патологиям беременности, были использованы для поиска общих молекулярных мишеней БАС посредством анализа взвешенных сетей коэкспрессии генов (WGCNA). Функциональную аннотацию генов и полученных кластеров осуществляли в базе данных DAVID, сеть белок-белковых взаимодействий продуктов генов была построена с использованием программного обеспечения STRING, центральные гены для сети были идентифицированы с помощью анализа MCC плагина cytoHubba программного обеспечения Cytoscape 3.7.2.

Результаты. Получена таблица уровней экспрессии 15167 генов в 246 образцах. Иерархическая кластеризация этой сети позволила обнаружить 55 модулей коэкспрессирующих генов в группе с ПЭ, 109 – в группе с преждевременными родами (ПР), 75 – для больных ЗРП и 56 – для контрольной группы. Результаты анализа общности набора модулей коэкспрессии для изучаемых фенотипов свидетельствуют о наличии общего кластера, состоящего из 8 генов, специфичного только для больных ПЭ и ЗРП, а также модуля коэкспрессии из 23 генов, характерного только для больных ПР и ЗРП. Для данных генов была построена сеть белок-белковых взаимодействий, в которой центральное место заняли гены *SOD1*, *TXNRD1* и *UBB*. Оценив топологию сети в cytoHubba, были идентифицированы 6 наиболее функционально активных генов ($\text{rank} < 5$): *SOD1*, *TKT*, *TXNRD1*, *GCLM*, *GOT1*, *ACO1*.

Заключение. Полученные результаты позволили идентифицировать перспективные генетические маркеры преэклампсии, задержки роста плода и невынашивания беременности, а также обозначить наиболее важные общие молекулярные механизмы данных заболеваний, протекающие в плацентарной ткани.

Ключевые слова: большие акушерские синдромы, коэкспрессия генов, плацента, интегративный анализ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность финансовой деятельности: исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Администрации Томской области в рамках научных проектов № 18-29-13045, № 18-44-700007.

Бабовская Анастасия Александровна, e-mail: anastasia.babovskaya@medgenetics.ru.

Для цитирования:

Трифонова Е.А., Марков А.В., Зарубин А.А., Бабовская А.А., Куценко И.Г., Габидулина Т.В., Ижойкина Е.В., Сереброва В.Н., Степанов В.А. Анализ коэкспрессии генов плацентарного транскриптома как основа для поиска ключевых сигнальных путей и биомаркеров больших акушерских синдромов. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(4):144–155. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-144-155>.

Co-expression analysis of placental genes in the search for key signaling pathways and biomarkers of the great obstetrical syndromes

Ekaterina A. Trifonova^{1,2}, Anton V. Markov¹, Aleksei A. Zarubin¹,
Anastasia A. Babovskaya¹, Irina G. Kutsenko², Tatyana V. Gabidulina²,
Ekaterina V. Izhoikina², Victoria N. Serebrova¹, Vadim A. Stepanov¹

¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 10, Nab. Ushaiki, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Siberian State Medical University, 2, Moscovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Objective. To study the molecular mechanisms responsible for the development of diseases grouped within the great obstetrical syndromes (GOS) at the level of the transcriptome of human maternal placenta.

Material and Methods. We gathered the results of genome-wide transcriptome studies of the human placental tissue using Gene Expression Omnibus (GEO) data repository for the following phenotypes: physiological pregnancy, preeclampsia (PE), premature birth, and intrauterine growth restriction (IUGR). Eleven data sets were selected and supplemented with our experimental data; a total of 481 samples of human placental tissue were included in the integrative analysis. Bioinformatic data processing and statistical analyses were performed in the R v3.6.1 software environment using the Bioconductor packages. The pooled dataset was used to search for common molecular targets for GOS via weighted gene co-expression network analysis (WGCNA). The functional annotation of genes and the resulting clusters was carried out with the DAVID database; protein-protein interaction network was built using the STRING software; and the hub genes for the network were identified using the MCC analysis with plugin cytoHubba in Cytoscape software 3.7.2.

Results. We obtained a table of expression levels for 15,167 genes in 246 samples. Hierarchical clustering of this network allowed to find 55 modules of co-expressed genes in the group with PE, 109 modules in the group with PB, 75 modules in patients with IUGR, and 56 modules in the control group. The preservation analysis of co-expressed modules for the studied phenotypes suggested the presence of a common cluster comprising eight genes specific only for patients with PE and IUGR, as well as the module of 23 co-expressed genes typical only for patients with PB and IUGR. Protein-protein interaction network was built for these gene sets, and the *SOD1*, *TXNRD1*, and *UBB* genes were the central nodes in the network. Based on network topology evaluation with cytoHubba, six hub genes (rank < 5) were identified as follows: *SOD1*, *TKT*, *TXNRD1*, *GCLM*, *GOT1*, and *ACO1*.

Conclusion. The obtained results allowed to identify promising genetic markers for preeclampsia, intrauterine growth restriction, and miscarriage. Moreover, the study also made it possible to identify the most important overlapping molecular mechanisms of these diseases occurring in the placental tissue.

Keywords:

great obstetrical syndromes, gene co-expression, placenta, integrative analysis.

Conflict of interest:

the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure:

the research was funded by RFBR and Tomsk region, projects No. 18-29-13045 and No. 18-44-700007.

For citation:

Trifonova E.A., Markov A.V., Zarubin A.A., Babovskaya A.A., Kutsenko I.G., Gabidulina T.V., Izhoikina E.V., Serebrova V.N., Stepanov V.A. Co-expression analysis of placental genes in the search for key signaling pathways and biomarkers of the great obstetrical syndromes. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(4):144–155. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-144-155>.

Введение

Появившаяся более 10 лет назад благодаря работам G. Di Renzo и R. Romero [1, 2] концепция об общности патогенетических процессов, ассоциированных с возникновением тяжелых гестационных осложнений, задала новый вектор в изучении патологии беременности и заставила по-иному взглянуть на роль провизорных органов, в частности, плаценты, в генезе так называемых больших акушерских синдромов (БАС), к которым относят преэклампсию (ПЭ), задержку роста плода (ЗРП), преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды (ПР) и невынашивание беременности (НБ). К ключевым признакам, характеризующим заболевания из группы БАС, авторы концепции относят полиэтиологичность, длительную преคลินิกскую стадию, частое вовлечение плода, присутствие клинических проявлений, часто являющихся адаптивными по своей природе, наличие предрасположенности к определенному синдрому, зависящей от взаимодействия генов и окружающей среды и/или комплексного ген-генного взаимодействия материнского и/или фетального генотипов [2].

Несмотря на то, что перечисленные акушерские заболевания обуславливают существенную долю перинатальных потерь, а также материнской заболеваемости и смертности в мире и России, анализ современной научной литературы свидетельствует о том, что мы все еще очень далеки от ясного понимания этиологических факторов и патогенеза данных патологических состояний беременности. Однако появившиеся и ставшие доступными в последние годы не только для теоретических изысканий, но и для прикладных научных медицинских исследований современные высокоинформативные молекулярно-генетические методы дают надежду на появление новых знаний, на основе которых будут разработаны патогенетические модели БАС, предложены методы их прогноза и профилактики.

В данном контексте особую актуальность приобретают исследования патофизиологических механизмов осложнений беременности с позиции единого генеза, детерминированного морфофункциональными нарушениями в фетоплацентарной системе, с акцентом на изучение молекулярных процессов, происходящих в плацентарной ткани.

Необходимо отметить, что в последнее десятилетие было проведено более 50 исследований транскриптома с целью поиска генетических факторов, связанных с различными акушерскими заболеваниями, в которых было выявлено достоверное повышение/снижение экспрессии нескольких сотен генов в плацентарной ткани и крови пациенток с репродуктивной патологией по сравнению с женщинами с физиологической беременностью [3–12]. Эти данные полезны для более глубокого понимания патогенеза гестационных осложнений, однако взаимосвязи между экспрессией генов и регуляцией генных сетей остаются малоизученными.

Цель нашей работы: характеристика молекулярных механизмов и поиск новых генов, определяющих развитие заболеваний группы БАС, в рамках анализа генных сетей и сетей коэкспрессии генов, построенных на основе транскриптомных данных, полученных при полномном экспрессионном профилировании плацентарной ткани.

Материал и методы

В представленной работе с целью поиска транскриптомных данных, полученных на выборках пациенток из группы БАС и женщин с физиологической беременностью (объект исследования – материнская (дистальная) часть плаценты), были использованы следующие варианты запроса в поисковой строке баз данных GEO (Gene Expression Omnibus; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds>) и ArrayExpress (<http://www.ebi.ac.uk/arrayexpress>): «preeclampsia, placenta»; «preeclampsia, decidua»; «preeclampsia, basal plate»; «premature birth, premature delivery, prematurity, preterm delivery, obstetric labor, premature, preterm labor, placenta»; «premature birth, premature delivery, prematurity, preterm delivery, obstetric labor, premature, preterm labor, decidua»; «premature birth, premature delivery, prematurity, preterm delivery, obstetric labor, premature, preterm labor, basal plate»; «fetal growth retardation, intrauterine growth restriction, small gestational age, placenta»; «fetal growth retardation, Intrauterine Growth Restriction, small gestational age, decidua»; «fetal growth retardation, Intrauterine Growth Restriction, small gestational age, basal plate»; «abortion, spontaneous abortion, miscarriage, placenta»; «abortion, spontaneous abortion, miscarriage, decidua»; «abortion, spontaneous abortion, miscarriage, basal plate». Для анализа нами были выбраны следующие четыре наиболее распространенных патологии из группы больших акушерских синдромов: ПЭ, невынашивание беременности (ПР и самопроизвольный выкидыш), ЗРП. Всего было найдено 30 исследований с выгруженными наборами данных, характеризующих транскриптом плацентарной ткани человека при выбранных фенотипах (E-MTAB-5353, GSE10588, GSE12216, GSE14722, GSE22490, GSE24129, GSE25861, GSE25906, GSE25906, GSE30186, GSE35574, GSE35574, GSE44711, GSE4707, GSE47187, GSE54618, GSE60438, GSE6573, GSE73374, GSE73377, GSE73685, GSE73712, GSE74341, GSE75010, GSE91077, GSE91189, GSE93839, GSE94643, GSE94644, GSE96985), которые были дополнены результатами собственного исследования [12].

Из всего спектра опубликованных в GEO и ArrayExpress наборов данных были использованы только те, которые удовлетворяли следующим критериям: 1) оценки количества транскриптов в образцах представлены в виде сигналов свечения соответствующих ДНК-зондов (детектируемых технологией одноцветного мечения), сравнимого диапазона интенсивности; 2) не менее 30000 ДНК-зондов на микрочип для более обширного покрытия спектра возможных транскриптов; 3) ткани, в которых проводилось транскриптомное профилирование, включали материнскую (дистальную) часть плаценты; 4) забор материала на исследование проводился в третьем триместре беременности; 5) дизайн эксперимента включал группу больных и группу с нормальной (физиологической) беременностью, количество индивидов в группе сравнения было не менее 2. Согласно данным критериям, было отобрано 11 наборов данных, полученных при использовании коммерческих микрочиповых платформ Illumina и Affymetrix (табл. 1). Суммарное количество анализируемых в интегративном анализе образцов плацентарной ткани человека составило 481. Необходимо отметить, что было найдено всего 4 исследования, в которых было проведено транскриптомное профилирование плацентарной ткани при ПР и ЗРП. Основной массив данных был получен для такого фенотипа, как ПЭ (см. табл. 1).

Таблица 1. Данные, включенные в интегративный анализ (данные из БД GEO и результаты собственных исследований), описывающие результаты профилирования транскриптома плацентарной ткани человека (дистальная часть) при преэклампсии, невынашивании беременности и задержке роста плода

Table 1. Data included in the integrative analysis (datasets from the GEO database and the results of own studies) describing the results of profiling the transcriptome of human placental tissue (distal part) in preeclampsia, pregnancy loss, and intrauterine growth restriction

БАС GOS	Набор данных Datasets	Количество пациентов с БАС Number of patients with GOS	Количество человек в контрольной группе Number of people in control group	Тип тканей Type of tissue	Микроочиповая платформа Microarray platform	Число ДНК-проб Number of DNA samples	Ссылка на публикацию References
Преэклампсия Preeclampsia	GSE25906	23	37	Плацента Placenta	Illumina HumanWG-6 BeadChip v2.0	48702	[13]
	GSE30186	6	6	Плацента Placenta	Illumina HumanHT-12 BeadChip v4.0	48107	[14]
	GSE35574	19	40	Плацента Placenta	Illumina HumanWG-6 BeadChip v2.0	48702	[15]
	GSE44711	8	8	Ворсины хориона Chorionic villi	Illumina HumanHT-12 BeadChip v4.0	48107	[16]
	GSE60438	35	42	Decidua basalis	Illumina HumanHT-12 BeadChip v4.0	48107	[17]
	GSE6573	2	2	Decidua basalis	Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0	54675	[18]
	GSE73374	19	17	Плацента Placenta	Affymetrix Human Gene 2.0 ST Array	53617	[19]
	GSE94643	8	8	Decidua basalis, Decidua parietalis	Affymetrix Human Gene 2.0 ST Array	53617	[20]
	Собствен-ные данные Data of own studies	22	22	Плацента Placenta	Illumina HumanHT-12 BeadChip v4.0	48107	[12]
Задержка развития плода Intrauterine growth re- striction	GSE35574	35	40	Плацента Placenta	Illumina HumanWG-6 BeadChip v2.0	48702	[15]
	GSE24129	8	8	Плацента Placenta	Affymetrix Human Gene 1.0 ST Array	33297	[21]
Преждевременные роды Premature birth	GSE73685	20	36	Плацента Placenta, Decidua basalis	Affymetrix Human Gene 1.0 ST Array	33297	[22]
	GSE22490	4	6	Плацента Placenta	Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array	54675	[23]

Биоинформатическая обработка и статистический анализ данных были выполнены в программной среде R 3.6.1 (<http://www.R-project.org>) с использованием специализированных пакетов проекта Bioconductor (<https://www.bioconductor.org/>). Доступ к ресурсам GEO осуществлен с помощью программного пакета GEOquery [24]. Наборы данных были преобразованы с помощью log2-трансформации и нормализации: методом квантильной нормализации для микроочипов Illumina и согласно алгоритму

RMA (Robust Multi-array Average) – в случае микроочипов Affymetrix. С помощью инструмента biomaRt [25] были получены идентификаторы генов из геномного браузера Ensembl для соответствующих ДНК-проб микроочипов. Затем для каждой патологии беременности в отдельности были найдены списки ДНК-проб, общих для разных наборов данных и разных микроочиповых платформ, согласно идентификаторам генов. Если на микроочиповой платформе на один ген приходилось несколько ДНК-проб, опреде-

ляющих разные транскрипты, отбирались только те пробы, которые имели наибольшую вариабельность сигнала в группе образцов из соответствующего исследования. Таким образом, для наборов данных по ПЭ идентифицировано 15747 общих ДНК-проб, для внутриутробной ЗРП – 17367 проб, а для ПР – 18061 проба. Итоговые наборы данных, объединенные по трем патологиям беременности (ПЭ, ЗРП, ПР), были использованы для поиска общих молекулярных мишеней БАС посредством анализа взвешенных сетей коэкспрессии генов (WGCNA) [26]. Аннотацию генов и полученных кластеров осуществляли в базе данных DAVID и с помощью ресурса Molecular Signatures Database (MSigDB), вычислительного метода «Gene Set Enrichment Analysis» сеть белок-белковых взаимодействий продуктов генов была построена с использованием онлайн-инструмента STRING [27], центральные гены (со степенью связанности узла (рангом) < 5) для сети были идентифицированы с помощью анализа MCC плагина cytoHubba в программном обеспечении Cytoscape 3.7.2. Кроме того, отдельно для каждого кластера мы выделили центральные гены (hub genes), имеющие score $\geq 0,7$, согласно результатам STRING.

Результаты и обсуждение

Благодаря быстро расширяющимся знаниям об интерактоме человека как сложной системе белок-белковых взаимодействий, на сегодняшний день подходы, основанные на построении генных сетей, являются наиболее эффективными и информативными при изучении патогенетики заболеваний. В представленной работе с целью детального изучения молекулярных механизмов

развития БАС на уровне транскриптома плацентарной ткани и идентификации ключевых взаимодействий генов был проведен анализ коэкспрессии генов, позволяющий выявлять модули генов, межмодульные хабы и узлы, основываясь на схожести профиля экспрессии. Сеть коэкспрессии была построена с помощью метода WGCNA [26], для реализации которого проводили предварительную коррекцию известного эффекта группировки по отдельным исследованиям с помощью эмпирического Байесовского алгоритма ComBat в программном пакете sva [28] и выбирали гены, детектированные во всех исследуемых группах. В результате описанных процедур была получена таблица уровней экспрессии 15167 генов в 246 образцах. Иерархическая кластеризация этой сети при выбранных параметрах позволила обнаружить 55 модулей коэкспрессирующихся генов в группе с ПЭ, 109 – в группе с ПР, 75 модулей было выявлено для больных ЗРП, 56 – для контрольной группы (рис. 1).

Результаты анализа соответствия (общности) набора специфических для изучаемых фенотипов модулей коэкспрессии, полученные в парных сравнениях взаимного обогащения модулей транскриптами при помощи точного теста Фишера, свидетельствуют о наличии общего модуля коэкспрессии, специфичного только для больных ПЭ и ЗРП, включающего 8 генов, а также модуля коэкспрессии, состоящего из 23 генов, характерного исключительно для пациенток с ПР и ЗРП (рис. 2, табл. 2). Необходимо отметить, что в представленной работе не было выявлено общего модуля коэкспрессирующихся генов, специфичного только для групп с ПР и ПЭ, а также для всех трех исследуемых фенотипов.

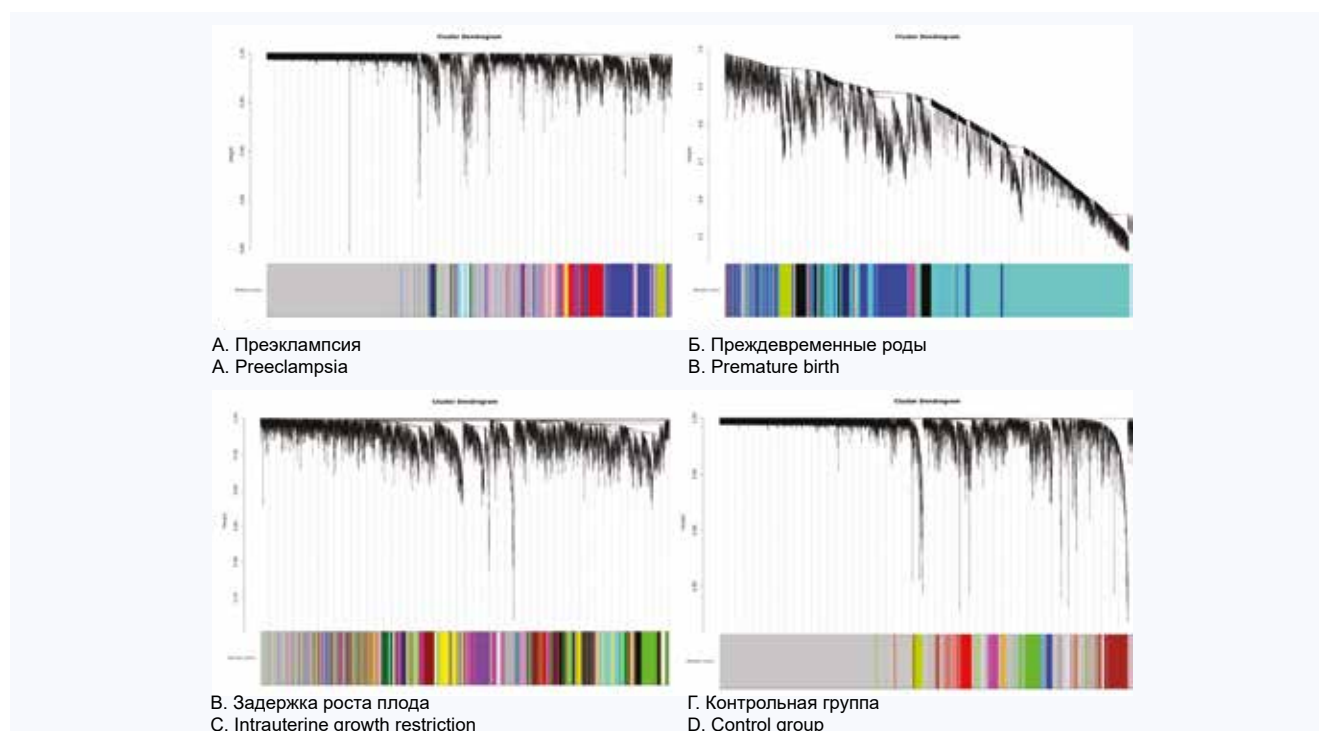
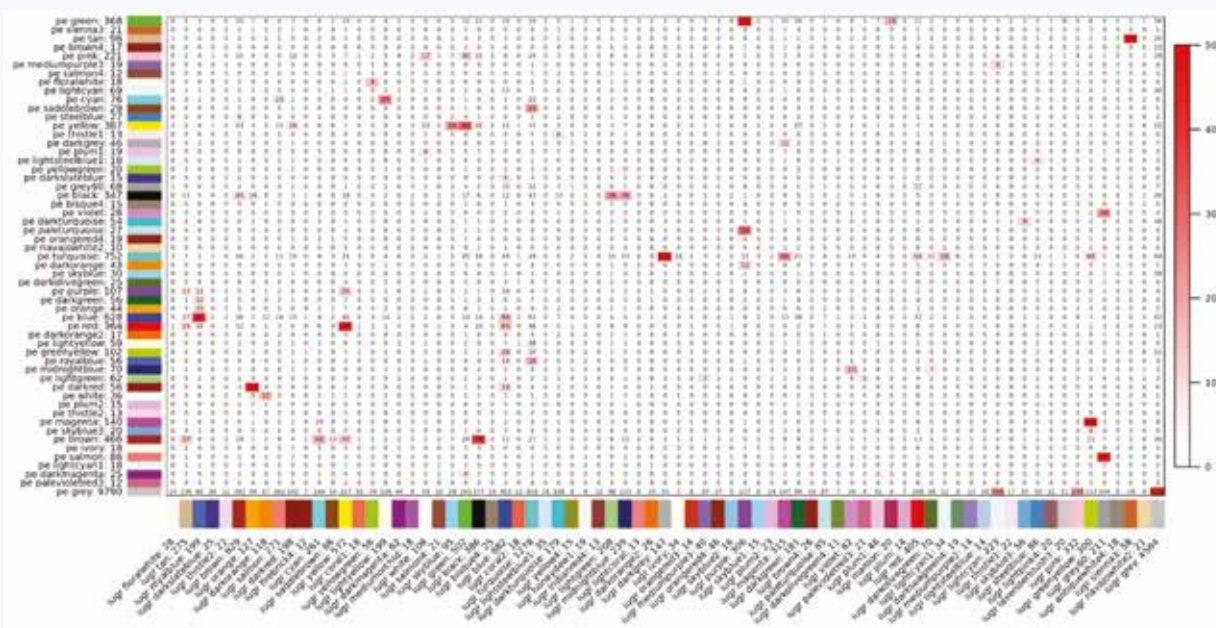


Рис. 1. Результаты кластеризации профилей экспрессии генов методом WGCNA

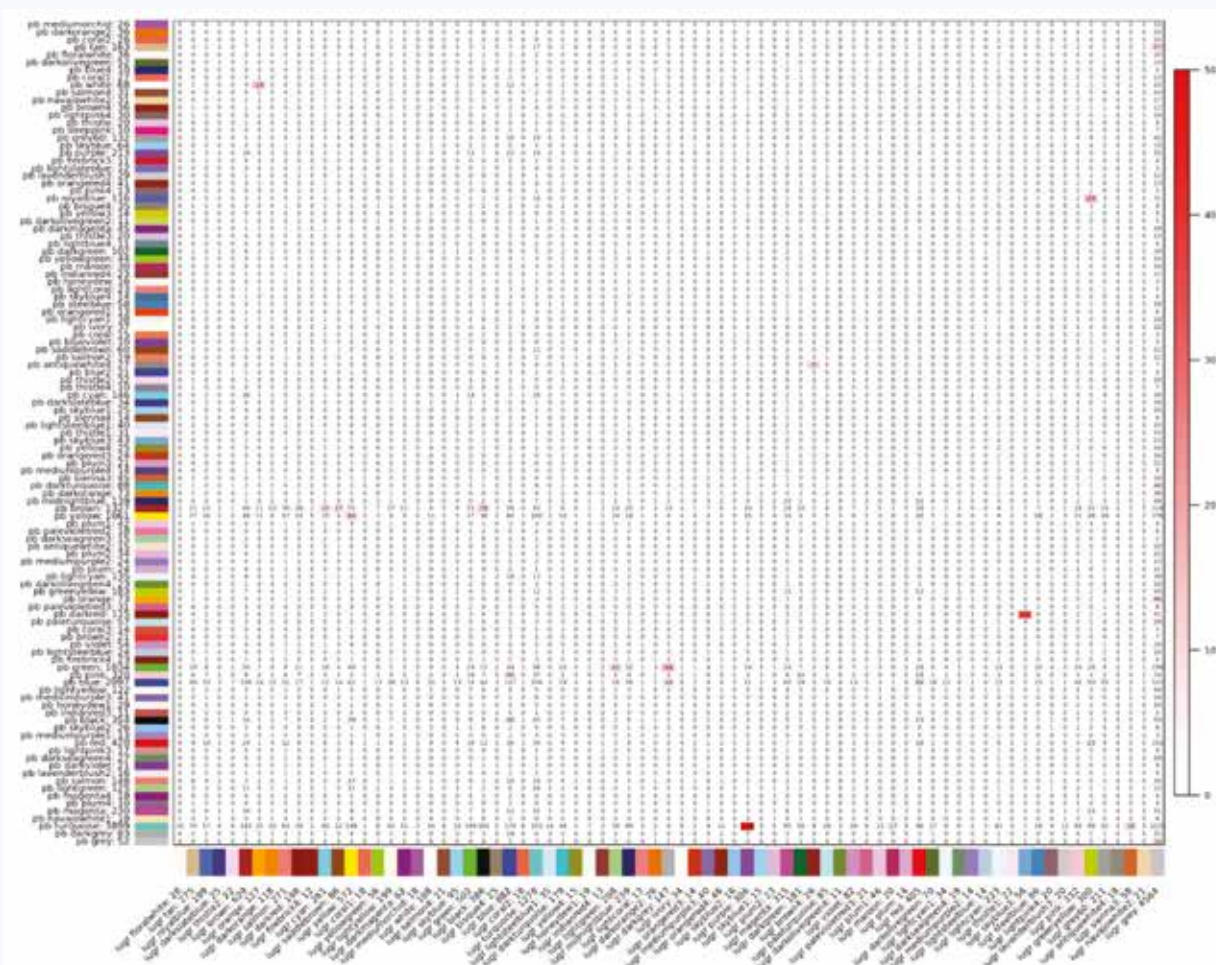
Примечание: сверху представлено дерево, каждая ветвь которого соответствует группе генов со сходными профилями экспрессии. Вертикальная ось описывает расстояния между кластерами. Внизу представлен результат автоматического выделения модулей коэкспрессии на основе полученного дерева кластеризации. Области серого цвета соответствуют группам генов, не вошедшим в состав ни одного из модулей коэкспрессии.

Fig. 1. The results of gene expression clustering using WGCNA

Note: Cluster dendrogram is presented at the top; each branch corresponds to a group of genes with similar expression profiles. The vertical axis describes the distances between clusters. Bottom colored bands is the result of automatic assignment of genes to co-expressed modules based on clustering algorithm and topological similarity of co-expressed genes. Areas of gray color correspond to gene groups not assigned to any module.



А. Результаты попарного сравнения преэклампсии и задержки роста плода
 A. Results of pairwise comparison of preeclampsia and intrauterine growth restriction



Б. Результаты попарного сравнения преэклампсии и задержки роста плода
 B. Results of pairwise comparison of preeclampsia and intrauterine growth restriction

Рис. 2. Результаты анализа соответствия набора специфических для изучаемых фенотипов модулей коэкспрессии
 Fig. 2. Results of analysis of co-expression gene modules specific for the study phenotypes

Таблица 2. Гены, входящие в состав общих модулей коэкспрессии, специфичных для больших акушерских синдромов

Table 2. Genes in the co-expression modules common for the great obstetrical syndromes

Ген Gene	Продукт гена Gene product	Изученные фенотипы/модули Studied phenotypes/modules		
		ПП Premature birth	ПЭ Preeclampsia	ЗПП IUGR
DSG3	Десмоглеин 3 Desmoglein-3	Darkred	grey	skyblue3
KRT14	Кератин 14 Keratin 14	Darkred	magenta	skyblue3
IL22RA1	Альфа-1 субъединица рецептора интерлейкина 22 Interleukin 22 receptor subunit alpha 1	Darkred	grey	skyblue3
KRT17	Кератин 17 Keratin 17	Darkred	magenta	skyblue3
KRT6B	Кератин 6B Keratin 6B	Darkred	grey	skyblue3
FAM83A	Белок FAM83A Family with sequence similarity 83 member A	Darkred	grey	skyblue3
WDR62	Белок 62, содержащий повторы WD WD repeat-containing protein 62	Darkred	grey	skyblue3
C1orf116	Специфически андроген-регулируемый белок Specifically androgen-regulated gene protein	Darkred	darkturquoise	skyblue3
LAMB3	Бета-3 субъединица ламинина Laminin subunit beta 3	Darkred	darkturquoise	skyblue3
HAND1	Белок 1, экспрессируемый производными сердца и нервного гребня Heart- and neural crest derivatives-expressed protein 1	Darkred	grey	skyblue3
ZBED2	Цинковый палец, содержащий домен BED 2 Zinc finger BED-type containing 2	Darkred	darkturquoise	skyblue3
GABRP	Субъединица pi рецептора гамма-аминомасляной кислоты Gamma-aminobutyric acid type A receptor pi subunit	Darkred	darkturquoise	skyblue3
MSLN	Мезотелин Mesothelin	Darkred	darkturquoise	skyblue3
AGR3	Белок переднего градиента-3 Anterior gradient 3, protein disulphide isomerase family member	Darkred	darkturquoise	skyblue3
EDN2	Эндотелин 2 Endothelin 2	Darkred	grey	skyblue3
KRT16	Кератин 16 Keratin 16	darkred	grey	skyblue3
A2ML1	Альфа-2-макроглобулиноподобный белок 1 alpha-2-macroglobulin like 1	Darkred	grey	skyblue3
DSG1	Десмоглеин 1 Desmoglein 1	Darkred	grey	skyblue3
KRT5	Кератин 5 Keratin 5	Darkred	grey	skyblue3
SFN	Стратифин Stratifin	Darkred	darkturquoise	skyblue3
HRASLS2	Фосфолипаза A и ацилтрансфераза 2 HRAS-like suppressor 2	Darkred	grey	skyblue3
NGEF	Эфексин-1 Neuronal guanine nucleotide exchange factor	Darkred	grey	skyblue3
SPRR3	Малый белок 3, богатый пролином Small proline-rich protein 3	Darkred	grey	skyblue3
PRPF40A	Фактор 40 пре-мРНК-процессинга, гомолог A Pre-mRNA-processing factor 40 homolog A	Salmon	floralwhite	yellowgreen
ZC3H11B	Цинковый палец CCCH-тип, содержащий белок 11B Zinc finger CCCH-type containing 11B	Yellow	floralwhite	yellowgreen
ZNF148	Белок цинковых пальцев 148 Zinc finger protein 148	Lightgreen	floralwhite	yellowgreen
AGO2	Белок-агронавт 2 Argonaute RISC catalytic component 2	Blue	floralwhite	yellowgreen
TNPO1	Транспортин-1 Transportin 1	Salmon	floralwhite	yellowgreen

Окончание табл. 2
End of table 2

Ген Gene	Продукт гена Gene product	Изученные фенотипы/модули Studied phenotypes/modules		
		ПП Premature birth	ПЭ Preeclampsia	ЗРП IUGR
ZRANB1	Убиквитин тиюэстераза ZRANB1 Zinc finger RANBP2-type containing 1	Thistle	floralwhite	yellowgreen
TAOK1	Серин/треонин-протеинкиназа TAO1 Serine/threonine-protein kinase TAO1	Steelblue	floralwhite	yellowgreen
NUFIP2	Ядерный белок 2, взаимодействующий с FMR1 Nuclear FMR1 interacting protein 2	brown	floralwhite	yellowgreen

Результаты функциональной аннотации генов, входящих в состав общих модулей коэкспрессии, специфичных для БАС, с помощью ресурса Molecular Signatures Database (MSigDB), вычислительного ме-

тода «Gene Set Enrichment Analysis» свидетельствуют о статистически значимой принадлежности 19 генов из данного массива к девяти категориям, описанным в таблице 3.

Таблица 3. Наиболее значимые категории, полученные с помощью ресурса MSigDB, обогащенные генами, входящими в состав общих модулей коэкспрессии, специфичных для больших акушерских синдромов

Table 3. The most significant categories obtained using the MSigDB resource and enriched by the genes from the overlapping co-expressed gene modules specific for great obstetrical syndromes

Категория Category	Краткая характеристика категории Brief description of the category	Количество генов Number of genes	FDR FDR
JAEGER_METASTASIS_DN	Гены, экспрессия которых подавляется в метастазах злокачественной меланомы по сравнению с первичными опухолями Genes down-regulated in metastases from malignant melanoma compared to the primary tumors	11	1.25E-13
GOBP_KERATINOCYTE_DIFFERENTIATION	Процесс дифференцировки неспециализированных клеток в кератиноциты The process in which a relatively unspecialized cell acquires specialized features of a keratinocyte	10	1.43E-10
SMID_BREAST_CANCER_BASAL_UP	Гены, экспрессия которых активируется в образцах базальноподобного рака молочной железы Genes up-regulated in samples of basal-like breast cancer	12	3.41E-11
RICKMAN_TUMOR_DIFFERENTIATED_WELL_VS_POORLY_DN	Гены, дифференциально экспрессирующиеся между группами HNSCC (плоскоклеточная карцинома головы и шеи) Genes differentially expressed between HNSCC groups (head and neck squamous cell carcinoma)	10	2.15E-10
MODULE_153	Гены, входящие в опухолевый модуль 153 Genes in the cancer module 153	6	2.34E-10
KOINUMA_TARGETS_OF_SMAD2_OR_SMAD3	Гены, промоторы которых связаны с факторами SMAD2 или SMAD3 в клетках HaCaT (кератиноциты), согласно ChIP-chip анализу Genes with promoters occupied by SMAD2 or SMAD3 [GeneID = 4087, 4088] in HaCaT cells (keratinocyte) according to a ChIP-chip analysis	12	2.34E-10
ONDER_CDH1_TARGETS_2_DN	Гены, гипокспрессирующиеся в клетках HMLE (иммortalизованный/трансформированный эпителий молочной железы) после нокдауна с помощью RNAi гена CDH1, кодирующего E-кадгерин Genes down-regulated in HMLE cells (immortalized nontransformed mammary epithelium) after E-cadherin (CDH1) [GeneID = 999] knockdown by RNAi	10	7.44E-10
TURASHVILI_BREAST_DUCTAL_CARCINOMA_VS_DUCTAL_NORMAL_DN	Гены, гипокспрессирующиеся в протоковой карциноме по сравнению с нормальными протоковыми клетками молочной железы Genes down-regulated in ductal carcinoma vs normal ductal breast cells	8	1.41E-9
SMID_BREAST_CANCER_LUMINAL_B_DN	Гены, гипокспрессирующиеся при люминальном В подтипе протоковой карциномы молочной железы Genes down-regulated in the luminal B subtype of breast cancer	10	3.42E-9

Примечательно, что шесть из девяти обнаруженных категорий связаны с различными онкологическими заболеваниями. Необходимо отметить, что проблема взаимоотношений беременности и роста злокачественных новообразований занимает особое место в современной медицине. В первую очередь, интерес к данной проблеме обусловлен сходством обоих процессов по многим признакам на молекулярном, клеточно-тканевом и организменном уровнях, включая изменения нейроэндокринного, иммунного и метаболического статуса организма, сходные фенотипические свойства эмбриональных и злокачественных клеток, такие как способность к инвазивному росту, аутокринной секреции ростовых факторов, индукции микроциркуляции, «ускользанию» из-под иммунного надзора организма и другие [29].

В рамках данной проблемы особое внимание исследователей в последние годы уделяется поиску общих сигнальных путей инвазии клеток трофобласта в децидуальную ткань плаценты и процессов опухолевой инвазии. Показано, что клетки вневорсинчатого трофобласта и раковые клетки демонстрируют очень похожий молекулярный фенотип как на уровне транскрипционной активности генов, так и на уровне метилирования промоторов [30–32]. Следует отметить, что клетки трофобласта с их способностью к пролиферации и дифференцировке, апоптозу и выживанию, миграции, ангиогенезу и иммунной модуляции, использующие в процессе инвазии сход-

ные с раковыми процессами молекулярные пути, делают их привлекательной моделью для изучения рака. Таким образом, представляются чрезвычайно перспективными дальнейшие исследования, характеризующие функциональную роль идентифицированных генов в ген-генных сетях БАС и онкологических заболеваний, что может обеспечить не только новые стратегии профилактики и терапии акушерской патологии, но и лучшее понимание молекулярных механизмов развития злокачественных новообразований.

Представленная на рисунке 3 сеть белок-белковых взаимодействий продуктов генов, полученная с помощью базы данных STRING, подтверждает взаимосвязи между генами, выявленные при анализе взвешенных сетей коэкспрессии генов. Центральное место в данной сети с наибольшим числом взаимодействий занимают гены *SOD1*, *TXNRD1* и *UBB*, кодирующие соответственно супероксиддисмутазу I типа (антиоксидантный фермент, катализирующий превращение супероксид-анионов в молекулярный кислород и пероксид водорода), цитозольную форму тиоредоксинредуктазы (селеноцистеинсодержащий флавофермент, восстанавливающий тиоредоксины и играющий ключевую роль в окислительно-восстановительном гомеостазе) и убиквитин, принимающий участие в активации или ингибировании активности белков, их транспорте, процессинге, а также деградации.

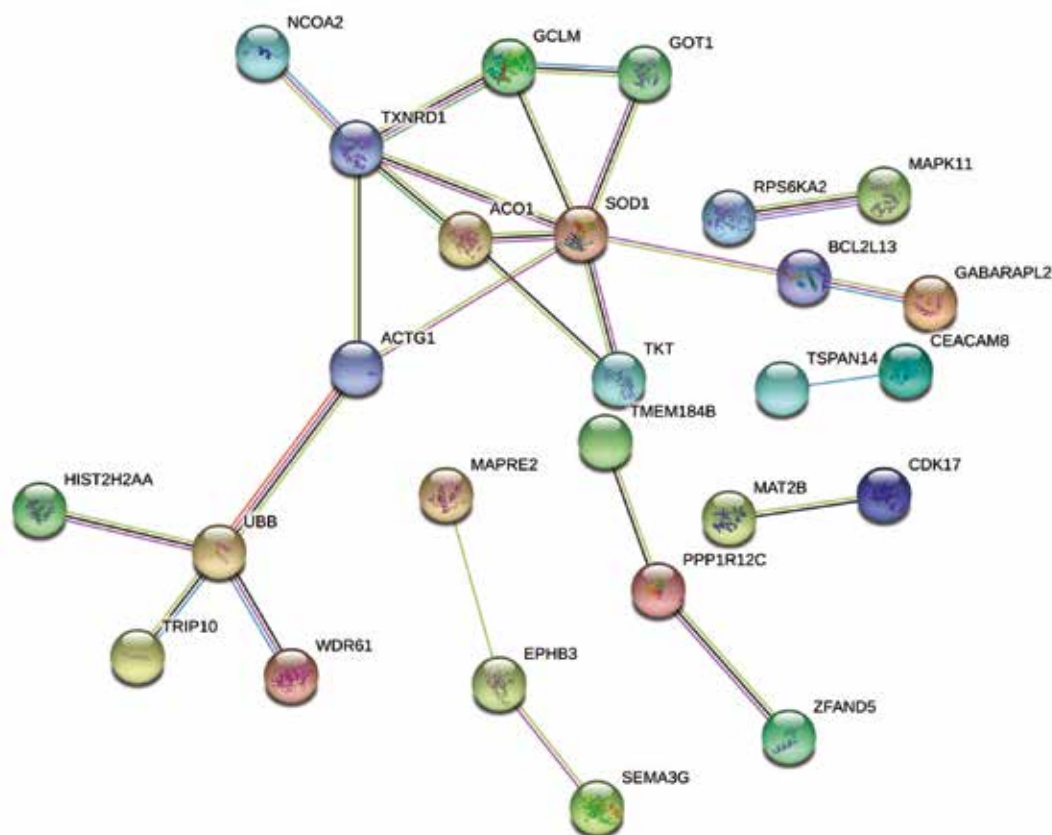


Рис. 3. Белок-белковые взаимодействия продуктов генов, ассоциированных с большими акушерскими синдромами, по данным анализа транскриптома

Fig. 3. Protein-protein interactions of great obstetrical syndrome-associated genes according to data of transcriptome analysis

При анализе данной сети, включающей 26 протеинов, кодируемых изучаемыми генами, были выявлены только 7 генов, для которых достоверный уровень взаимодействий (combined score) составляет более 0,9: *CEACAM8*, *NCOA2*, *TRIP10*, *TSPAN14*, *TXNRD1*, *UBB*, *WDR61*. Продукты некоторых из этих генов, согласно известным на сегодняшний день данным об их функциональных особенностях, вполне могут быть вовлечены в молекулярные механизмы исследуемой патологии.

В представленной работе топология сети была проанализирована также с использованием плагина cytoHubba программного обеспечения Cytoscape. Для каждого узла (белка) сети была посчитана степень, учитывающая количество взаимодействий с соседними узлами, длину связи, а также тенденцию белков к образованию кластеров. В результате были идентифицированы 6 генов, характеризующиеся наиболее высокими значениями данного показателя (rank < 5): *SOD1*, *TKT*, *TXNRD1*, *GCLM*, *GOT1*, *ACO1*. Основными центральными генами рассматриваемой сети выступают локусы *SOD1* и *TKT* (rank = 1), вовлеченные в сигнальные пути, связанные с окислительным стрессом (ген *SOD1*), пентозофосфатным циклом и циклом Кальвина (ген *TKT*).

Известно, что окислительный стресс обуславливает в плацентарной ткани важные физиологические функции, участвуя в запуске механизмов дифференцировки клеток, повреждении трофобласта и прогрессирующей дегенерации ворсинки при формировании плодных оболочек, стимуляции выработки различных трофобластических белков, таких как хорионический гонадотропин и эстрогены. Тем не менее, при невозможности регуляции свободных радикалов антиоксидантной системой в плацентарной ткани наблюдается резко повышенный уровень маркеров окислительного стресса, что может приводить к повреждению ворсинчатого дерева и патологическому течению беременности, в частности, ПЭ, плацентарной недостаточности, неразвивающейся беременности. Так, в работе F.C. Donabela и соавт. (2015) более высокая экспрессия гена *SOD1* обнаружена в кумулюсных клетках женщин, страдающих бесплодием в сочетании с эндометриозом, которые прошли контролируемую стимуляцию яичников для интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) [33].

Гипоэкспрессия гена *SOD1* в плацентарной ткани выявлена при развитии преэклампсии по сравнению с физиологической беременностью [34], аналогичные данные были получены и для ПР [35]. Наряду с этим продемонстрировано, что ген *SOD1* гиперэкспрессируется при раке молочной железы, а сверхэкспрессия супероксиддисмутазы (белка, кодируемого этим геном) наблюдается при опухолях легких и молочной железы [36, 37].

Центральным геном рассматриваемой сети является также локус *TKT*, кодирующий транскетолазу. В литературе отсутствуют данные о вариативности экспрессии данного гена при физиологической и патологической беременности человека, однако полногеномный анализ ассоциаций, проведенный при исследовании финской когорты новорожденных, выявил ассоциацию маркера rs4687715, являющегося eQTL гена *TKT*, с таким фенотипом, как гестационный возраст более 42 нед. [38]. Известно, что ген *TKT* кодирует белок, участвующий в основных метаболических путях углеводов, связывая пентозофосфатный путь с гликолизом. Этот процесс приводит к снижению синтеза никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН), который вовлечен в регуляцию генерации активных форм кислорода, отвечающих за формирование состояния окислительного стресса. Недостаточная экспрессия гена *TKT* у мышей способствует развитию беременности, характеризующейся меньшим количеством потомства, задержке постнатального роста и снижению уровней жировой ткани у потомства [39]. Показано также, что дисрегуляция активности транскетолазы играет важную роль в нарушении скорости роста клеток, прогрессии клеточного цикла и созревании ооцитов [38].

В контексте рассматриваемой общности молекулярных механизмов онкологических и репродуктивных заболеваний интересными представляются данные, демонстрирующие значимость *TKT* и пентозофосфатного пути в развитии окислительного стресса, этиологии и фармакогенетике рака. Так, выявлено, что *TKT* усиливает пролиферацию и миграцию клеток гепатоцеллюлярной карциномы, а также их жизнеспособность в условиях окислительного стресса *in vitro* и темп роста и метастазирования *in vivo*. Более того, нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза раковых клеток вследствие генетического нокдауна гена *TKT* или фармакологического ингибирования транскетолазы повышает чувствительность раковых клеток к существующей антиоксидантной таргетной терапии [40, 41].

Таким образом, проведенный интегративный анализ транскриптомных данных, анализ сетей белок-белковых взаимодействий продуктов генов, экспрессирующихся в плацентарной ткани при патологической (БАС) и физиологической беременности и анализ коэкспрессионных сетей позволили идентифицировать перспективные генетические маркеры ПЭ, ЗРП и НБ, а также обозначить наиболее важные общие молекулярные патогенетические механизмы данных заболеваний, связанные с нарушением окислительно-восстановительного гомеостаза и патологическими процессами при инвазии трофобласта, протекающими в плацентарной ткани.

Литература / References

- Romero R. Prenatal medicine: The child is the father of the man. 1996. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2009;22(8):636–639. DOI: 10.1080/14767050902784171.
- Di Renzo G.C. The great obstetrical syndromes. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2009;22(8):633–635. DOI: 10.1080/14767050902866804.
- Eidem H.R., Ackerman W.E., McGary K.L., Abbot P., Rokas A. Gestational tissue transcriptomics in term and preterm human pregnancies: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med. Genomics.* 2015;8:27. DOI: 10.1186/s12920-015-0099-8.
- Rajakumar A., Chu T., Handley D.E., Bunce K.D., Burke B., Hubel C.A. et al. Maternal gene expression profiling during pregnancy and pre-eclampsia in human peripheral blood mononuclear cells. *Placenta.* 2011;32(1):70–78. DOI: 10.1016/j.placenta.2010.10.004.
- Krieg S.A., Fan X., Hong Y., Sang Q.X., Giaccia A., Westphal L.M. et al. Global alteration in gene expression profiles of deciduas from women with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Mol. Hum. Reprod.* 2012;18(9):442–450. DOI: 10.1093/molehr/gas017.
- Mayor-Lynn K., Toloubeydokhti T., Cruz A.C., Chegini N. Expression profile of microRNAs and mRNAs in human placentas from pregnancies complicated by preeclampsia and preterm labor. *Reprod. Sci.* 2011;18(1):46–56. DOI: 10.1177/1933719110374115.
- Toft J.H., Lian I.A., Tarca A.L., Erez O., Espinoza J., Eide I.P. et al. Whole-genome microarray and targeted analysis of angiogenesis-regulating gene expression (ENG, FLT1, VEGF, PIGF) in placentas from

- pre-eclampsic and small-for-gestational-age pregnancies. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2008;21(4):267–273. DOI: 10.1080/14767050801924118.
8. Buimer M., Keijser R., Jebbink J.M., Wehkamp D., van Kampen A.H., Boer K. et al. Seven placental transcripts characterize HELLP-syndrome. *Placenta.* 2008;29(5):444–453. DOI: 10.1016/j.placenta.2008.02.007.
9. Van Dijk M., Oudejans C.B.M. STOX1: Key player in trophoblast dysfunction underlying early onset preeclampsia with growth retardation. *J. Pregnancy.* 2010;2011:521826. DOI: 10.1155/2011/521826.
10. Junus K., Centlow M., Wikström A.K., Larsson I., Hansson S.R., Olovsson M. Gene expression profiling of placentae from women with early- and late-onset pre-eclampsia: down-regulation of the angiogenesis-related genes ACVRL1 and EGFL7 in early-onset disease. *Mol. Hum. Reprod.* 2012;18(3):146–155. DOI: 10.1093/molehr/gar067.
11. Lyu S.W., Song H., Yoon J.A., Chin M.U., Sung S.R., Kim Y.S. et al. Transcriptional profiling with a pathway-oriented analysis in the placental villi of unexplained miscarriage. *Placenta.* 2013;34(2):133–140. DOI: 10.1016/j.placenta.2012.12.003.
12. Trifonova E.A., Gabidulina T.V., Ershov N.I., Serebrova V.N., Vorozhishcheva A.Y., Stepanov V.A. Analysis of the placental tissue transcriptome of normal and preeclampsia complicated pregnancies. *Acta Naturae.* 2014;6(2):71–83.
13. Tsai S., Hardison N.E., James A.H., Motsinger-Reif A.A., Bischoff S.R., Thames B.H. et al. Transcriptional profiling of human placentas from pregnancies complicated by preeclampsia reveals dysregulation of sialic acid acetyltransferase and immune signalling pathways. *Placenta.* 2011;32(2):175–182. DOI: 10.1016/j.placenta.2010.11.014.
14. Meng T., Chen H., Sun M., Wang H., Zhao G., Wang X. Identification of differential gene expression profiles in placentas from preeclamptic pregnancies versus normal pregnancies by DNA microarrays. *OMICs.* 2012;16(6):301–311. DOI: 10.1089/omi.2011.0066.
15. Guo L., Tsai S.Q., Hardison N.E., James A.H., Motsinger-Reif A.A., Thames B. et al. Differentially expressed microRNAs and affected biological pathways revealed by modulated modularity clustering (MMC) analysis of human preeclamptic and IUGR placentas. *Placenta.* 2013;34(7):599–605. DOI: 10.1016/j.placenta.2013.04.007.
16. Blair J.D., Yuen R.K., Lim B.K., McFadden D.E., von Dadelszen P., Robinson W.P. Widespread DNA hypomethylation at gene enhancer regions in placentas associated with early-onset pre-eclampsia. *Mol. Hum. Reprod.* 2013;19(10):697–708. DOI: 10.1093/molehr/gat044.
17. Yong H.E., Melton P.E., Johnson M.P., Freed K.A., Kalionis B., Murthi P. et al. Genome-wide transcriptome directed pathway analysis of maternal pre-eclampsia susceptibility genes. *PLoS One.* 2015;10(5):e0128230. DOI: 10.1371/journal.pone.0128230.
18. Herse F., Dechend R., Harsem N.K., Wallukat G., Janke J., Qadri F. et al. Dysregulation of the circulating and tissue-based renin-angiotensin system in preeclampsia. *Hypertension.* 2007;49(3):604–611. DOI: 10.1161/01.HYP.0000257797.49289.71.
19. Martin E., Ray P.D., Smeester L., Grace M.R., Boggess K., Fry R.C. Epigenetics and preeclampsia: Defining functional epimutations in the preeclamptic placenta related to the TGF- β pathway. *PLoS One.* 2015;10(10):e0141294. DOI: 10.1371/journal.pone.0141294.
20. Garrido-Gomez T., Dominguez F., Quiñero A., Diaz-Gimeno P., Kapidzic M., Gormley M. et al. Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017;114(40):E8468–E8477. DOI: 10.1073/pnas.1706546114.
21. Nishizawa H., Ota S., Suzuki M., Kato T., Sekiya T., Kurahashi H. et al. Comparative gene expression profiling of placentas from patients with severe pre-eclampsia and unexplained fetal growth restriction. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011;9:107. DOI: 10.1186/1477-7827-9-107.
22. Bukowski R., Sadovsky Y., Goodarzi H., Zhang H., Biggio J.R., Varner M. et al. Onset of human preterm and term birth is related to unique inflammatory transcriptome profiles at the maternal fetal interface. *Peer J.* 2017;5:e3685. DOI: 10.7717/peerj.3685.
23. Rull K., Tomberg K., Köks S., Männik J., Möls M., Sirotkina M. et al. Increased placental expression and maternal serum levels of apoptosis-inducing TRAIL in recurrent miscarriage. *Placenta.* 2013;34(2):141–148. DOI: 10.1016/j.placenta.2012.11.032.
24. Davis S., Meltzer P.S. GEOquery: A bridge between the Gene Expression Omnibus (GEO) and BioConductor. *Bioinformatics.* 2007;23(14):1846–1847. DOI: 10.1093/bioinformatics/btm254.
25. Durinck S., Spellman P.T., Birney E., Huber W. Mapping identifiers for the integration of genomic datasets with the R/Bioconductor package biomaRt. *Nat. Protoc.* 2009;4(8):1184–1191. DOI: 10.1038/nprot.2009.97.
26. Zhang B., Horvath S. A general framework for weighted gene co-expression network analysis. *Stat. Appl. Genet. Mol. Biol.* 2005;4:17. DOI: 10.2202/1544-6115.1128.
27. Szklarczyk D., Gable A.L., Nastou K.C., Lyon D., Kirsch R., Pyysalo S. et al. The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets. *Nucleic Acids Res.* 2021; 49(D1):D605–D612. DOI: 10.1093/nar/gkaa1074.
28. Leek J.T., Johnson W.E., Parker H.S., Jaffe A.E., Storey J.D. The sva package for removing batch effects and other unwanted variation in high-throughput experiments. *Bioinformatics.* 2012;28(6):882–883. DOI: 10.1093/bioinformatics/bts034.
29. Louwen F., Muschol-Steinmetz C., Reinhard J., Reitter A., Yuan J. A lesson for cancer research: Placental microarray gene analysis in preeclampsia. *Oncotarget.* 2012;3(8):759–773. DOI:10.18632/oncotarget.595.
30. Smith Z.D., Shi J., Gu H., Donaghey J., Clement K., Cacchiarelli D. et al. Epigenetic restriction of extraembryonic lineages mirrors the somatic transition to cancer. *Nature.* 2017;549(7673):543–547. DOI: 10.1038/nature23891.
31. Macaulay E.C., Chatterjee A., Cheng X., Baguley B.C., Eccles M.R., Morison I.M. The genes of life and death: A potential role for placental-specific genes in cancer: Active retrotransposons in the placenta encode unique functional genes that may also be used by cancer cells to promote malignancy. *Bioessays.* 2017;39(11). DOI: 10.1002/bies.201700091.
32. Kshitiz, Afzal J., Maziarz J.D., Hamidzadeh A., Liang C., Erkenbrack E.M. et al. Evolution of placental invasion and cancer metastasis are causally linked. *Nat. Ecol. Evol.* 2019;3(12):1743–1753. DOI: 10.1038/s41559-019-1046-4.
33. Donabela F.C., Meola J., Padovan C.C., de Paz C.C., Navarro P.A. Higher SOD1 gene expression in cumulus cells from infertile women with moderate and severe endometriosis. *Reprod. Sci.* 2015;22(11):1452–1460. DOI: 10.1177/1933719115585146.
34. Roland L., Beauchemin D., Acteau G., Fradette C., St-Pierre I., Bilodeau J.F. Effects of labor on placental expression of superoxide dismutases in preeclampsia. *Placenta.* 2010;31(5):392–400. DOI: 10.1016/j.placenta.2010.02.007.
35. Lin P., Lai X., Wu L., Liu W., Lin S., Ye J. Network analysis reveals important genes in human placenta. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2021;47(8):2607–2615. DOI: 10.1111/jog.14820.
36. Gomez M.L., Shah N., Kenny T.C., Jenkins E.C. Jr., Germain D. SOD1 is essential for oncogene-driven mammary tumor formation but dispensable for normal development and proliferation. *Oncogene.* 2019;38(29):5751–5765. DOI: 10.1038/s41388-019-0839-x.
37. Wang X., Zhang H., Sapio R., Yang J., Wong J., Zhang X. et al. SOD1 regulates ribosome biogenesis in KRAS mutant non-small cell lung cancer. *Nat. Commun.* 2021;12(1):2259. DOI: 10.1038/s41467-021-22480-x.
38. Schierding W., Antony J., Karhunen V., Vääräsmäki M., Franks S., Eliott P. et al. GWAS on prolonged gestation (post-term birth): Analysis of successive Finnish birth cohorts. *J. Med. Genet.* 2018;55(1):55–63. DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-104880.
39. Xu Z.P., Wawrousek E.F., Piatigorsky J. Transketolase haploinsufficiency reduces adipose tissue and female fertility in mice. *Mol. Cell Biol.* 2002;22(17):6142–6147. DOI: 10.1128/MCB.22.17.6142-6147.2002.
40. Xu I.M., Lai R.K., Lin S.H., Tse A.P., Chiu D.K., Koh H.Y. et al. Transketolase counteracts oxidative stress to drive cancer development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016;113(6):E725–734. DOI: 10.1073/pnas.1508779113.
41. Qin Z., Xiang C., Zhong F., Liu Y., Dong Q., Li K. et al. Transketolase (TKT) activity and nuclear localization promote hepatocellular carcinoma in a metabolic and a non-metabolic manner. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2019;38(1):154. DOI: 10.1186/s13046-019-1131-1.

Информация о вкладе авторов

Трифонов Е.А., Марков А.В., Зарубин А.А., Бабовская А.А., Куценко И.Г., Габидулина Т.В., Ижойкина Е.В., Сереброва В.Н. – разработка концепции статьи, поиск информации, анализ и интерпретация полученных данных, участие в написании текста статьи.

Information on author contributions

Trifonova E.A., Markov A.V., Zarubin A.A., Babovskaya A.A., Kutsenko I.G., Gabidulina T.V., Izhoikina E.V., and Serebrova V.N. – development of review concept, information search, data analysis and interpretation, and contribution to writing the manuscript.

Марков А.В., Зарубин А.А., Бабовская А.А. – статистическая обработка результатов.

Сереброва В.Н., Бабовская А.А. – оформление статьи согласно требованиям редакции, перевод требуемых разделов на английский язык, подготовка к направлению в печать.

Трифонов Е.А., Степанов В.А. – редакционная и научная правка, руководство проектом.

Степанов В.А. – окончательное утверждение версии, которая сдается в печать, внесение принципиальных изменений, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Markov A.V., Zarubin A.A., and Babovskaya A.A. – statistical processing of data.

Serebrova V.N. and Babovskaya A.A. – preparation of the manuscript according to the requirements of editorial board, translation of relevant sections into English, and preparation of manuscript for submission to publication.

Trifonova E.A. and Stepanov V.A. – editing and scientific revision of the manuscript and supervision over the project.

Stepanov V.A. – manuscript revision, verification of essential intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for its accuracy and integrity.

Сведения об авторах

Трифонов Екатерина Александровна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1311-7403.

E-mail: ekaterina-trifonova@medgenetics.ru.

Марков Антон Владимирович, канд. мед. наук, научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5824-6439.

E-mail: anton.markov@medgenetics.ru.

Зарубин Алексей Андреевич, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6568-6339.

E-mail: aleksei.zarubin@medgenetics.ru.

Бабовская Анастасия Александровна, лаборант-исследователь, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1193-5579.

E-mail: anastasia.babovskaya@medgenetics.ru.

Кутченко Ирина Григорьевна, д-р мед. наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: kutsenko.ig@ssmu.ru.

Габидулина Татьяна Васильевна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2752-726X.

E-mail: helen556@yandex.ru.

Ижойкина Екатерина Владимировна, соискатель кафедры акушерства и гинекологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9857-4368.


E-mail: katushkabig@mail.ru.

Сереброва Виктория Николаевна, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1024-2305.

E-mail: vika.serebrova@medgenetics.ru.

Степанов Вадим Анатольевич, д-р биол. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель лаборатории эволюционной генетики, директор Научно-исследовательского института медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5166-331X.

E-mail: vadim.stepanov@medgenetics.ru.

 **Бабовская Анастасия Александровна**, e-mail: anastasia.babovskaya@medgenetics.ru.

Information about the authors

Ekaterina A. Trifonova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1311-7403.

E-mail: ekaterina-trifonova@medgenetics.ru.

Anton V. Markov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5824-6439.

E-mail: anton.markov@medgenetics.ru.

Aleksei A. Zarubin, Junior Research Scientist, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-6568-6339.

E-mail: aleksei.zarubin@medgenetics.ru.

Anastasia A. Babovskaya, Research Assistant, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1193-5579.

E-mail: anastasia.babovskaya@medgenetics.ru.

Irina G. Kutsenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University.

E-mail: kutsenko.ig@ssmu.ru.

Tatyana V. Gabidulina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-2752-726X.

E-mail: helen556@yandex.ru.

Ekaterina V. Izhoykina, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-9857-4368.

E-mail: katushkabig@mail.ru.

Victoria N. Serebrova, Junior Research Scientist, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1024-2305.

E-mail: vika.serebrova@medgenetics.ru.

Vadim A. Stepanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Evolutionary Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Director of the Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5166-331X.

E-mail: vadim.stepanov@medgenetics.ru.

 **Anastasia A. Babovskaya**, e-mail: anastasia.babovskaya@medgenetics.ru.

Received August 27, 2021

Поступила 27.08.2021