

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.02.3-13>

## Нарушение метилирования ДНК как фактор задержки развития плода

Гавриленко М.М., Трифонова Е.А., Степанов В.А.

Научно-исследовательский институт медицинской генетики  
Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук  
634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, д. 10

Метилирование ДНК является фундаментальным механизмом эпигенетической модификации, который играет значимую роль в регуляции активности генов и лежит в основе развития ряда заболеваний. В настоящей статье мы сфокусировались на анализе результатов полногеномных исследований метилирования при задержке роста плода (ЗРП), в которых сообщалось об идентификации дифференциально метилированных областей или генов с использованием высокопроизводительных технологий. Анализ результатов включенных работ показал, что при ЗРП наблюдается значительное изменение паттернов метилирования ДНК, затрагивающее 1022 дифференциально метилированных гена (ДМГ), которые сверхпредставлены в процессах иммунного ответа, сигнальных путей PI3K/AKT/mTOR и MAPK. Из них только 4% ДМГ, связанных с процессами трансдукции сигнала, клеточного морфогенеза, формировании нервной системы и межклеточной адгезии, реплицируются между исследованиями. Кроме того, нами выявлен кластер генов, для которых наряду с дифференциальным метилированием в плацентарной ткани обнаружено также статистически значимое изменение экспрессии генов при ЗРП. Эти общие гены и их продукты принимают участие в процессах межклеточного взаимодействия, миграции клеток, организации цитоскелета, апоптоза и развития нервной системы. Полученные данные свидетельствуют о том, что определенные паттерны метилирования ДНК, ассоциированные с развитием ЗРП во внутриутробном периоде, могут являться основой для повышенной восприимчивости к таким заболеваниям как сахарный диабет, ожирение, патология бронхолегочной системы и иммунологическая дисрегуляция в дальнейшей жизни. Результаты нашей работы указывают на важную роль комплексного полногеномного анализа метилирования ДНК и экспрессии генов в изучении генетической компоненты, лежащей в основе ЗРП.

**Ключевые слова:** задержка роста плода, метилирование, экспрессия генов, полногеномные исследования, патология беременности.

**Для цитирования:** Гавриленко М.М., Трифонова Е.А., Степанов В.А. Нарушение метилирования ДНК как фактор задержки развития плода. *Медицинская генетика*. 2025; 24(2): 3-13.

**Автор для корреспонденции:** Гавриленко Мария; **e-mail:** maria.gavrilenko@medgenetics.ru

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет средств государственного задания по теме ФНИ № 122020200083-8.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 22.01.2025

**Принята:** 10.02.2025

## Violation of DNA methylation as a factor of fetal growth restriction

Gavrilenko M.M., Trifonova E.A., Stepanov V.A.

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center  
10, Naberejnaya Ushaiki, Tomsk, 634050, Russian Federation

DNA methylation is a fundamental epigenetic modification mechanism that plays a significant role in gene activity regulation and underlies the development of various diseases. In this article, we have focused on analyzing the genome-wide studies results of DNA methylation in fetal growth restriction (FGR), which reported the identification of differentially methylated regions or genes using high-throughput technologies. Analysis of the included studies has revealed significant alterations in DNA methylation patterns in FGR, affecting 1,022 differentially methylated genes (DMGs), which are overrepresented in the processes of the immune response, the PI3K/AKT/mTOR and MAPK signaling pathways. Among these, only 4% of DMG are replicated between studies. These genes are associated with the signal transduction, cellular morphogenesis, nervous system development and cell adhesion. Additionally, we have identified a cluster of genes that not only exhibited differential methylation in placental tissue but also showed statistically significant changes in gene expression in FGR. These common genes and their products are involved in cell-cell interaction, cell migration, cytoskeleton organization, apoptosis, and nervous system development. The obtained data indicate that certain patterns of DNA methylation associated with the FGR development in the prenatal period may be the basis for increased susceptibility to diseases such as diabetes mellitus, obesity, pathologies of the bronchopulmonary system and immunological dysregulation in later life. The results of our work highlight the important role of a comprehensive analysis of DNA methylation and gene expression for the study of the genetic component underlying FGR.

**Keywords:** fetal growth restriction, methylation, gene expression, genome-wide studies, obstetric pathology.

**For citation:** Gavrilenko M.M., Trifonova E.A., Stepanov V.A. Violation of DNA methylation as a factor of fetal growth restriction. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(2): 3-13. (In Russian).

**Corresponding author:** Maria M. Gavrilenko; **e-mail:** maria.gavrilenko@medgenetics.ru

**Funding.** The study was carried out under the state assignment for fundamental research No. 122020200083-8.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received:** 22.01.2025

**Accepted:** 10.02.2025

## Введение

Метилирование ДНК является фундаментальным механизмом эпигенетической модификации, который играет решающую роль в регуляции активности генов. Этот процесс жизненно важен для различных клеточных функций, включая регуляцию экспрессии генов, при которой определенные гены активируются или отключаются в зависимости от характера метилирования. Влияние на паттерны экспрессии генов, стабильность генома и клеточную дифференцировку делает метилирование ДНК ключевым элементом процессов реализации генетической информации. Паттерны метилирования ДНК устанавливаются во время эмбрионального развития, опосредуя рост и поддержание специфичных профилей экспрессии в различных типах тканей и клеток, и сохраняются на протяжении всей жизни индивидуума [1, 2]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что паттерны метилирования ДНК в раннем возрасте могут создать «эпигенетическую память», которая влияет на восприимчивость к заболеваниям в дальнейшей жизни. Например, воздействие окружающей среды, такое как стресс у матери, курение или неправильное питание во время беременности, может изменить метилирование ДНК плода [3]. Исследования показывают, что измененные паттерны метилирования могут увеличить риск развития хронических заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и психические расстройства.

Изучение метилирования при патологии беременности выявляет сложные взаимодействия между генетикой, окружающей средой и эпигенетической регуляцией. Метилирование ДНК во время беременности влияет на различные аспекты развития плода, адекватное функционирование плаценты и здоровье матери [4]. Задержка роста плода (ЗРП) является серьезным акушерским осложнением, связанным с нарушением внутриутробного развития плода во время беременности. Точная этиология ЗРП остается неясной, но предполагается важная роль нарушения метилирования генов, отвечающих за нормальные функции во время

развития плода [5-8]. В связи с чем, целью данного обзора является комплексный анализ полногеномных исследований для характеристики роли метилирования ДНК в генезе ЗРП, а также его связи с экспрессией генов в плацентарной ткани.

## Анализ метилирования при ЗРП

В настоящей работе проведен анализ данных, полученных в исследованиях полногеномных паттернов метилирования при ЗРП. Использованы следующие варианты запроса в поисковой строке баз данных PubMed и Cochrane: «fetal growth restriction», «fetal growth retardation», «intrauterine growth restriction», «DNA methylation», «methylation profiling», «задержка роста плода», «ДНК метилирование». Данные о секвенировании полного метилома при изучении молекулярных механизмов ЗРП не представлены в базах данных, поэтому в дальнейший анализ включены результаты пяти работ, в которых сообщалось о проведении исследования с помощью высокоплотных чипов: три из них выполнены на чипах Infinium Human Methylation 450K BeadChip array [6, 7, 9] и две работы проведены с помощью Infinium HumanMethylationEPICBeadChip [8, 10]. Краткая характеристика работ представлена в **табл. 1**.

При анализе результатов данных работ важно отметить, что количество дифференциально метилированных генов (ДМГ) значительно варьировало (от 151 до 3685). Так как в работе Lee с соавт. [8] не был представлен список генов, а в работах Ding [6] и Shi [10] были доступны только частичные списки ДМГ, то в дальнейший анализ мы включили именно их. Таким образом, суммарно в описанных выше исследованиях идентифицированы 1022 ДМГ при ЗРП в сравнении с контрольной группой. Эти гены, согласно функциональной аннотации в базах данных GeneOntology, KEGG, Reactome, участвуют в синаптической организации (GO:0050808), клеточном морфогенезе (GO:0000902, GO:0048858), межклеточной адгезии (GO:0098609, GO:0050839, hsa04510), развитии нервной системы (GO:0030182, GO:0048699, R-HSA-373760,

R-HSA-112316, R-HSA-422475), киназной активности (GO:0016301, GO:0004674, GO:0004672), сигнальном пути MAPK (hsa04010), клеточном иммунном ответе (hsa04658). Интересным представляется то, что патологические изменения в указанных биологических путях могут привести к развитию ЗРП и оказать влияние на фенотипическое проявление данного состояния, вероятно, коррелируя с его тяжестью.

При поиске ДМГ, выявленных более чем в одном исследовании, обнаружено практически полное отсутствие репликации результатов. Не обнаружены общие гены для всех четырех исследований, что видно из рис. 1, на котором представлена диаграмма Венна, демонстрирующая всего 41 пересекающийся ДМГ. Только один ген *ARHGEF10L* является общим для трех исследований. Этот ген относится к подсемейству Rho ГТФаз. Представители этого подсемейства активируются специфическими факторами обмена гуаниннуклеотидов и участвуют в передаче сигналов.

Примечательно, что, несмотря на низкую репликацию выявленных в исследованиях ДМГ, обнаруженные в них биологические пути частично совпадают, указывая на значимую роль в патогенетике ЗРП таких процессов как иммунный ответ, сигнальный путь PI3K/АКТ/mTOR, межклеточная адгезия, сигнальная трансдукция. Плацента является ключевым посредником во взаимодействии плода и матери, подавая сигналы, которые регулируют функцию иммунной системы матери, а также обеспечивают защитные механизмы, предотвращающие воздействие опасных сигналов на плод [11]. Сигнальный путь PI3K/АКТ/mTOR представляет собой высококонсервативную сеть передачи сигналов в эукариотических клетках, которая способствует выживанию клеток, их росту и прогрессированию клеточного цикла; в том числе играет важную роль в регуляции ангиогенеза, что немаловажно для нормального развития плаценты и плода [12]. С ангиогенезом также связана межклеточная адгезия, которая

**Таблица 1.** Исследования, в которых проведен анализ уровня метилирования ДНК при ЗРП.

**Table 1.** Studies that analyzed DNA methylation levels in FGR.

Автор	Кол-во образцов	Материал	Результаты	Топовые гены	Биологические пути	Ссылка
Ding с соавт., 2017	K = 12, ЗРП = 24	Кровь новорожденных	2265 ДМГ (662↑, 1448↓, 155↑↓)	<i>CAPZB, SLC8A2, ATP2B2, PPM1H, SARDH, KRT82, TMPRSS4, C1orf127, DPCRI, RPL17</i>	Сигнальный путь инсулина, пуриновый метаболизм, заболевания нервной системы, эндокринная регуляция, <b>иммунный ответ</b>	[6]
Chabrun с соавт., 2020	K = 8, ЗРП = 28	Ворсины хориона	731 ДМГ (103↑, 622↓, 6↑↓)	<i>NETO1, TAPBP, RASL12, IL1RAPL1, BAI3, DLX4, SETD1B, UFL1, MDFI, PAPPA2</i>	Связывание NAD, ацетилирование гистонов, <b>сигнальный путь PI3K/АКТ/mTOR</b> , лизосомы, <b>межклеточная адгезия</b> , межклеточные соединения, связывание кальмодулина, метаболизм углеводов	[7]
Lee с соавт., 2021	K = 8, ЗРП = 8	Плацента, пуповинная кровь	3685 ДМГ (3255↑, 430↓)	—	Сигнальный путь ERK, негативная регуляция сигнального пути BMP, регуляция ангиогенеза, ChREB-активация экспрессии метаболических генов, <b>сигнальный путь PI3K/АКТ/mTOR</b>	[8]
Roifman с соавт., 2016	ЗРП = 8	Плацента (дискордантная монохориальная двойня)	150 ДМГ (61↑, 88↓, 1↑↓)	<i>DECRI, ZNF300, LEPR, ERICH3, PIEZO2, ARL9, SPG7, CCL28, GPC6, CNTN4</i>	<b>Межклеточная адгезия, сигнальная трансдукция</b> , развитие нервной системы, липидный обмен, кадгеринный путь, сигнальный путь Wnt	[9]
Shi с соавт., 2023	ЗРП = 12	Плацента (дискордантная монохориальная двойня)	2121 ДМГ	<i>DAB2IP, FAM149A, ARRDC4, CDH4, CYP2R1, DPYD, EFS</i>	<b>Иммунный ответ, межклеточная адгезия</b> , передача сигналов через рецепторы, связанные с G-белком, биосинтез стероидных гормонов, <b>сигнальная трансдукция</b>	[10]



судов. При ЗРП патологический морфогенез плаценты часто приводит к снижению кровотока, уменьшению поступления необходимых питательных веществ и кислорода, что ограничивает рост плода [20]. Аксональное наведение, контроль MeCP2 транскрипционных факторов и сигналы отталкивания, опосредованные нетрином – биологические пути, ответственные за адекватное развитие нервной системы. У плодов с ЗРП часто наблюдаются меньший объем мозга и измененное структурное развитие, особенно в коре головного мозга, гиппокампе и мозжечке [21]. Эти области имеют решающее значение для когнитивных процессов, памяти и двигательных функций. Также установлено, что ЗРП является признанным фактором риска развития неврологических нарушений в более позднем возрасте [22].

Интересными представляются обнаруженные нами ассоциации с соматическими заболеваниями (табл. 2). Так, в полногеномных ассоциативных ис-

следованиях сахарного диабета 1 типа выявлены более 250 T1D-дифференциально метилированных регионов (ДМР) и 1 ДМР, расположенный в импринтированной области, ранее ассоциированной с T1D, на хромосоме 14, которая включает ген *RTL1*, необходимый для обеспечения проницаемости плаценты на средних и поздних стадиях развития плода [23]. Предполагается, что гипометилирование может повышать восприимчивость к сахарному диабету 1 типа у плода.

В настоящее время не показана связь между развитием аллергического ринита и ЗРП, но есть данные о повышенной предрасположенности к развитию таких иммунореактивных заболеваний как атопическая экзема [24] и бронхиальная астма [25]. Также показана ассоциация с развитием болезней бронхолегочной системы. Бронхолегочная дисплазия является наиболее распространенным респираторным осложнением у младенцев, рожденных с ЗРП, поскольку вну-

**Таблица 2.** Результаты функциональной аннотации общих ДМГ при ЗРП

**Table 2.** Results of the functional annotation of general DMGs in FGR

Категория	Описание	Коэффициент обогащения	Гены
Биологические процессы (Gene Ontology)			
GO:1904375	Регуляция локализации белка на периферии клетки	10,29	<i>DPP10, GPC6, PRKCZ</i>
GO:0007264	Передача сигнала, опосредованная малой ГТФазой	4,73	<i>ARHGEF10L, CDH13, DAB2IP, KNDCl, RASA3</i>
GO:0000902	Клеточный морфогенез	3,38	<i>CAPZB, CDH13, DAB2IP, DCC, KNDCl, PRKCZ, SEMA3B</i>
Пути KEGG			
hsa04940	Сахарный диабет 1 типа	21,16	<i>HLA-DQA2, PTPRN2</i>
hsa04360	Аксональное наведение	7,50	<i>DCC, PRKCZ, SEMA3B</i>
hsa04024	цАМФ-зависимый путь	6,07	<i>ACOX3, GABBR1, NFATC1</i>
Пути Reactome			
R-HSA-9022707	Контроль MeCP2 транскрипционных факторов	95,73	<i>RBFOX1</i>
R-HSA-9634635	Передача сигналов, стимулируемых эстрогенами, через PRKCZ	79,78	<i>PRKCZ</i>
R-HSA-418886	Сигналы отталкивания, опосредованные нетрином	59,83	<i>DCC</i>
Заболевания DisGeNet			
umls:C2607914	Аллергический ринит	39,75	<i>PRDM16, RBFOX1</i>
umls:C0149925	Мелкоклеточный рак легкого	15,14	<i>BCLAF1, DIP2C</i>
umls:C0028754	Ожирение	4,28	<i>DCC, GPC6, LEPR, LHFPL3</i>

триутробная гипоксия влияет на структуру паренхимы легких [26].

Парадоксальным образом ЗРП связана с повышенным риском ожирения в более позднем возрасте [27]. Плод адаптируется к среде с дефицитом питательных веществ, изменяя свой метаболизм для экономии энергии. Эти приспособления, часто называемые программированием «бережливого фенотипа», помогают плоду выжить в утробе матери, но могут привести к повышенной способности накапливать жир в послеродовой период [28]. Как только человек попадает в нормальную или высококалорийную среду, организм продолжает накапливать избыток энергии, увеличивая риск развития ожирения. ЗРП часто связана с резистентностью к инсулину. В ответ на недостаток питательных веществ у плода могут развиваться изменения в сигнальных путях инсулина, которые могут сохраняться и во взрослом возрасте. В постнатальном периоде эти изменения могут привести к нарушению регуляции уровня глюкозы и увеличению накопления жира, что предрасполагает людей к сахарному диабету 2 типа.

Приведенные выше данные согласуются с исследованиями о наличии во взрослом возрасте у людей с ЗРП склонности к избыточному весу, артериальной гипертензии, сахарному диабету 2 типа, иммунной дисфункции, сокращению продолжительности жизни, а также неврологическим, сердечно-сосудистым, почечным, печеночным и респираторным осложнениям [29, 30].

Затем нами был проведен анализ связи общих ДМГ с акушерскими патологиями, примечательно, что для 17 из 41 генов показана связь с патологическим течением беременности в других работах, краткое обсуждение результатов которых будет представлено ниже.

Прогестерон, синтезируемый плацентой, необходим для поддержания беременности. *CYP11A1* является ключевым ферментом в синтезе прогестерона, и его экспрессия значительно возрастает во время синцитиализации трофобласта. Однако механизм, лежащий в его основе, остается неясным. Zhu с соавт. продемонстрировали, что пассивное деметилирование промотора *CYP11A1* приводит к усилению экспрессии *CYP11A1* во время синцитиализации с участием фактора транскрипции *C/EBPα*, который не только напрямую влияет на экспрессию *CYP11A1*, но и косвенно, что приводит к снижению метилирования в локусе *CpG* промотора *CYP11A1* и к увеличению выработки прогестерона во время синцитиализации [31]. Известно, что *DAB2IP*, являющийся ингибитором роста во многих типах раковых клеток, также экспрессируется в большинстве тканей непосредственно плода, а также плодной части плацен-

ты, притом при преэклампсии его экспрессия снижена и происходит нарушение инвазивных и миграционных способностей клеток цитотрофобласта [32, 33].

У женщин с гестационным сахарным диабетом (ГСД) экспрессия *HCG27* и *MAPK1* была значительно снижена как в плаценте, так и в первичных эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVES), в то время как экспрессия *miR-378a-3p* была значительно повышена [34]. Длинная некодирующая РНК *HCG27* способствует поглощению глюкозы HUVES по пути *miR-378a-3p/MAPK1*, что может стать потенциальной терапевтической мишенью для ГСД. Ген рецептора лептина *LEPR* во многих исследованиях показал связь с преэклампсией [35, 36] и патологической массой тела в неонатальном периоде [37, 38]. Однонуклеотидный полиморфизм *rs1472565* гена *CAPZB* ассоциирован с развитием субклинического гипотиреоза, а *rs11646213* гена *CDH13* связан с преэклампсией у беременных женщин китайской популяции [39, 40]. Ассоциацию с преэклампсией также продемонстрировали гены *HSPA1B* [41], *ZNF175* [42] и *SEMA3B*, продукт которого ингибирует инвазию цитотрофобласта, подавляет передачу сигналов VEGF по путям *PI3K/AKT* и *GSK3* [43].

Считается, что нарушения сократительной способности матки способствуют возникновению ряда клинических проблем, включая преждевременные роды. Последние достижения указывают на роль семейства протеинкиназ *C*, в особенности *PRKCZ*, в регуляции сокращения гладкой мускулатуры матки в конце беременности [44].

Показано, что ген *BCLAF1* может являться моноаллельно экспрессируемым [45], а также быть одной из целей микроРНК при синдроме Дауна [46]; в обоих случаях продукт этого гена связан с иммуномодулирующей функцией. Продемонстрирован вклад гена *DIP2C* в развитие заболеваний аутистического спектра [47], задержки речи [48] и других расстройств, связанных с задержкой нервного развития [49] у детей, рожденных преждевременно. Нейронные пути головного мозга плода управляются в основном тремя семействами направляющих сигналов: Семафорин/Нейропиплин, Нетрин/*DCC* и *Slit/Robo*. Эти пары направляющий сигнал/рецептор притягивают и отталкивают аксоны и гарантируют, что они достигают нужной цели для установления функциональных связей, что важно для адекватного развития нервной системы [50]. Ген *RASA3* является одним из маркеров диабетической эмбриопатии [51], а изменения метилирования генов *SORCS2* и *TSNARE1* коррелируют с весом новорожден-

ного [52, 53]. Известны дифференциально метилированные участки в гене *PRDM16*, важном для дифференцировки жировой ткани у плода [54].

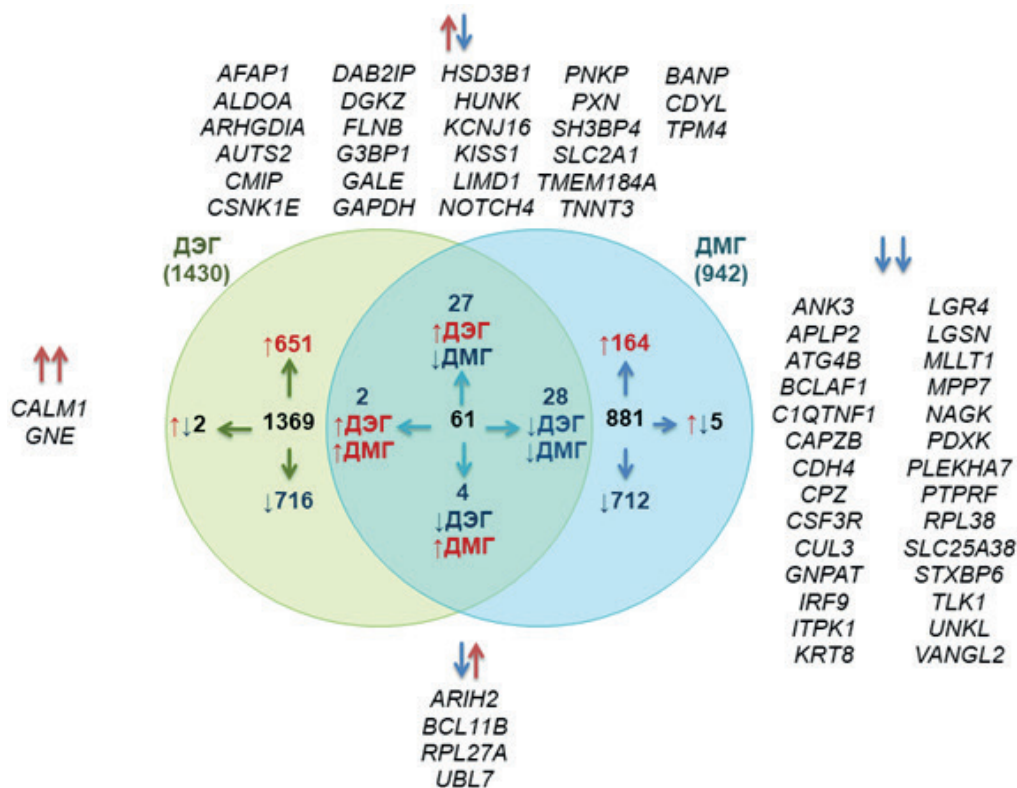
Таким образом, показана роль общих ДМГ как биомаркеров предрасположенности к развитию аномальной плацентации, гестационного сахарного диабета, преэклампсии, отклонениям в значениях массы плода, преждевременным родам и задержки развития нервной системы.

### Метилирование и экспрессия генов при задержке роста плода

На следующем этапе нашего анализа мы сопоставили данные о 942 ДМГ в плацентарной ткани при ЗРП [7, 9, 10] с результатами нашей предыдущей работы, демонстрирующей роль варибельности экспрессии генов при ЗРП и ФБ, в которой суммарно идентифицированы 1430 дифференциально экспрессиру-

ющихся генов (ДЭГ) [55]. При сопоставлении данных полнотранскриптомных исследований экспрессии генов и уровня метилирования в плаценте найден 61 общий дифференциально метилированный и дифференциально экспрессированный ген (рис. 2). Интересно, что из данного кластера общих генов 31 имеет противоположно направленную корреляцию между метилированием и экспрессией, а 30 – однонаправленное изменение.

Известно, что гиперметилирование промоторной области гена является основной причиной снижения уровня экспрессии [56]. Когда промотор сильно метилирован, он становится менее доступным для транскрипционных факторов, что приводит к снижению транскрипции и синтеза белка. Соответственно, обратная корреляция между уровнями метилирования и экспрессии также является примером «классической» эпигенетической регуляции. Хотя гипометилирование обычно приводит к активации генов, существуют осо-



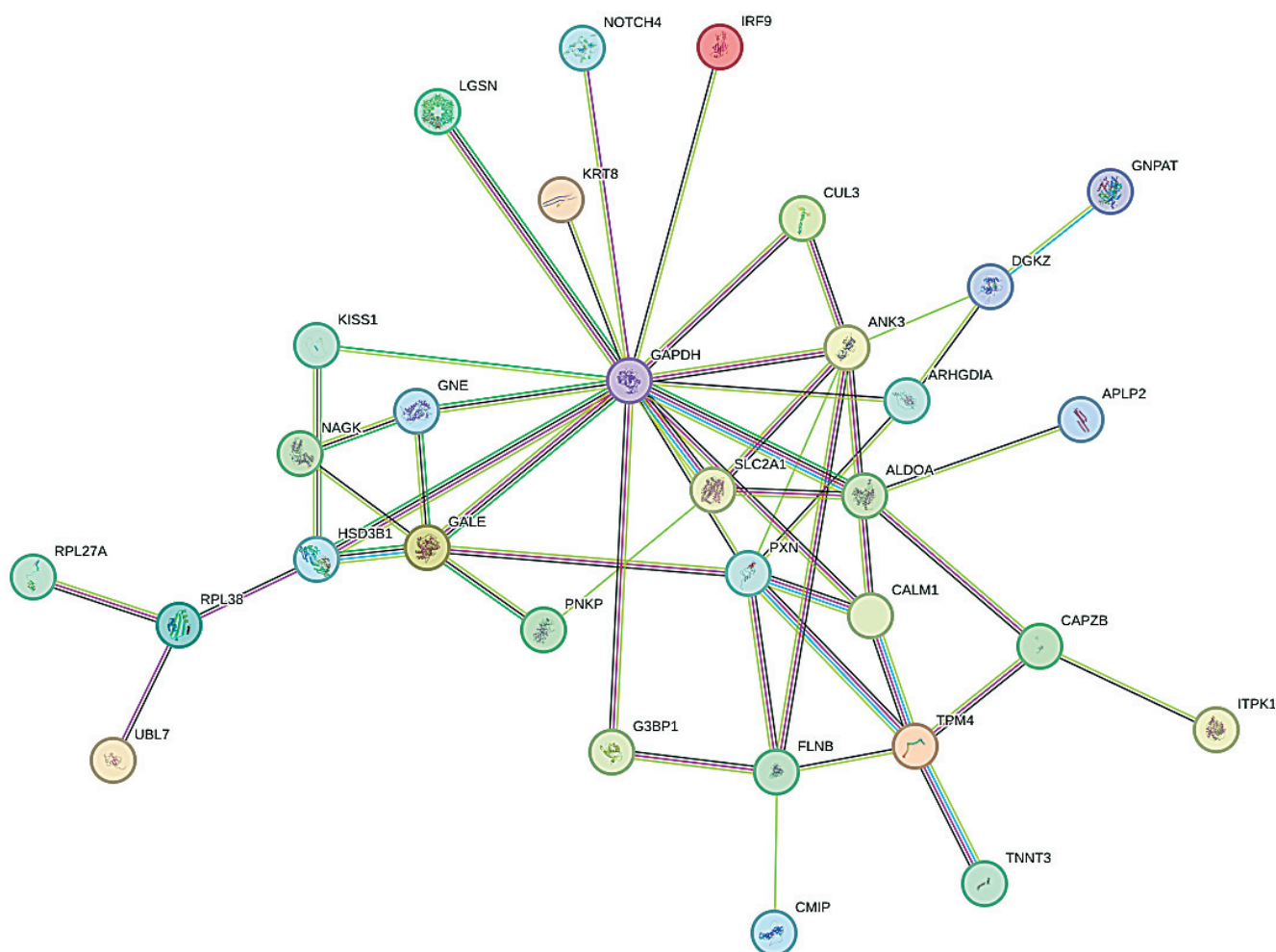
**Рис. 2.** Диаграмма Венна, демонстрирующая общность дифференциально метилированных и дифференциально экспрессированных генов при ЗРП, а также направление изменений в метилировании и экспрессии.

**Fig. 2.** Venn diagram showing the commonality of differentially methylated and differentially expressed genes in FGR, as well as the direction of changes in methylation and expression.

бые условия, при которых гипометилирование приводит к гипоэкспрессии. Это может быть связано с конкурирующими регуляторными сигналами или наличием репрессивных факторов, которые ограничивают транскрипцию [57]. На экспрессию генов влияет множество факторов, включая другие эпигенетические модификации (например, ацетилирование гистонов), доступность факторов транскрипции и стабильность РНК. Таким образом, гипометилирование автоматически не гарантирует высокую экспрессию гена, и различные регуляторные уровни все еще могут приводить к гипоэкспрессии. При раке гиперэкспрессия онкогенов, даже при гиперметилировании, часто наблюдается по причине мутации или амплификации генов [58].

Другой пример, если ген-супрессор опухоли гиперметилирован и подавлен, компенсаторные механизмы могут привести к гиперэкспрессии путей, способствующих выживанию или пролиферации клеток.

Далее мы реконструировали сеть белок-белковых взаимодействий 61 общего дифференциально метилированного и дифференциально экспрессированного гена с использованием программы STRING (рис. 3). Сетевое взаимодействие отмечено для 31 из 61 гена. Центральное место с максимальным числом и силой взаимодействий ( $node\_degree \geq 7$ ,  $score \geq 0,400$ ) занимают гены *GAPDH*, *ANK3*, *PXN*. Ген *GAPDH* кодирует фермент глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу, который играет решающую роль в гликолизе. Помимо своей основной роли в глико-



**Рис. 3.** Сеть белок-белковых взаимодействий продуктов общих ДЭГ и ДМГ при ЗРП и физиологической беременности.

**Fig. 3.** Network of protein-protein interactions of products of common differentially expressed and differentially methylated genes in FGR and physiological pregnancy.

лизе, *GAPDH* выполняет другие важные клеточные функции и часто используется в исследованиях в качестве вспомогательного гена из-за его постоянной экспрессии в различных тканях и состояниях. Ген *ANK3* кодирует структурный белок анкирин-G, который играет важную роль в поддержании стабильности клеток и облегчении коммуникации внутри клеток и между ними. Анкирин-G особенно важен для нейронов и клеток сердца, где он участвует в формировании и стабилизации связей в специализированных областях клеточной мембраны. Ген *PXN* кодирует паксиллин, белок фокальной адгезии, который играет решающую роль в клеточной адгезии, миграции и передаче сигналов. Паксиллин участвует в формировании и динамике очаговых спаек, которые представляют собой сложные комплексы белков, обеспечивающих прикрепление клеток к внеклеточному матриксу и друг к другу. Интересно, что биологические пути, связанные с генерацией нейронов, клеточной адгезией и трансдукцией сигналов уже упоминались ранее при функциональной аннотации ДМГ.

Результаты функциональной аннотации кластера генов, для которых выявлены сетевые взаимодействия, демонстрируют их сверхпредставленность в процессах, связанных с организацией цитоскелета, клеточным морфогенезом, киназной активностью, связыванием кадгерина, с сигнальными путями Hippo и HIF-1. Известно, что сигнальный путь Hippo является важным эволюционным сигнальным путем, контролирующим размеры органов всех многоклеточных организмов, ингибирующим пролиферацию клеток и стимулирующим апоптоз [59]. В свою очередь сигнальный путь HIF-1 играет значимую роль в росте и развитии плода [60], а нарушения в указанных биологических процессах могут привести к различным патологиям, в том числе и ЗРП.

### Заключение

В статье впервые приводятся обобщенные данные полногеномного анализа метилирования ДНК при ЗРП. Проведенный анализ свидетельствует об отсутствии работ, в которых генетическая архитектура ЗРП исследована с помощью бисульфитного секвенирования с уменьшенной репрезентативностью или полногеномного бисульфитного секвенирования. Однако на данный момент проведены единичные полногеномные исследования плацентарной ткани и пуповинной крови с использованием высокоплотных чипов, что говорит о необходимости расширения исследований с применением технологий бисульфитного секвениро-

вания в данной области. Результаты пяти полногеномных исследований при ЗРП очень разнятся. Несмотря на низкую репликацию и отсутствие пересекающихся топовых генов, общие биологические пути были найдены: иммунный ответ, сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR, межклеточная адгезия, сигнальная трансдукция – они играют важную роль в обеспечении адекватной иммунной регуляции на границе мать-плод, участвуют в ангиогенезе, а также росте и миграции клеток.

Интересным также представляется тот факт, что общие ДМГ ассоциированы с различными соматическими заболеваниями, а именно сахарным диабетом 1 типа, ожирением, патологиями бронхолегочной системы и иммунологической дисрегуляцией, что согласуется с исследованиями о наличии во взрослом возрасте у людей с ЗРП склонности к данным осложнениям.

При сопоставлении данных полнотранскриптомных исследований экспрессии генов, а также уровня их метилирования в плаценте найден 61 общий ген, ассоциированный с такими биологическими процессами как гликолиз, развитие нервной системы, межклеточное взаимодействие, миграция клеток, сигнальная трансдукция, организация цитоскелета, сигнальные пути Hippo и HIF-1. Нарушения в них могут привести к различным акушерским патологиям, в том числе и ЗРП.

Таким образом, в нашей работе выявлены ключевые сигнальные пути в развитии ЗРП, связанные с нарушениями метилирования ДНК, и показана связь ДМГ с соматическими заболеваниями.

Проведенный анализ свидетельствует, что использование современных геномных, постгеномных и биоинформатических подходов представляет собой перспективное направление в раскрытии молекулярно-генетических механизмов, приводящих к возникновению акушерских патологий, в том числе и ЗРП. Пока не проводились исследования генетической архитектуры ЗРП, использующие наиболее информативные в данной области мультиомные подходы, основанные на применении массового параллельного секвенирования. Это указывает на необходимость получения всеобъемлющей и систематизированной информации о связи метилирования и экспрессии в патогенезе ЗРП. Результаты этого обзора не только внесут вклад в текущие усилия по улучшению состояния здоровья матери и новорожденного, проливая свет на генетические факторы, которые могут приводить к развитию ЗРП, но и предоставят знания, необходимые для выбора дизайна будущих исследований и разработки клинических стратегий, направленных на предотвращение этого неблагоприятного исхода беременности.

Литература/References

1. Spiers H., Hannon E., Schalkwyk L.C., et al. Methyloomic trajectories across human fetal brain development. *Genome research*. 2015;25(3):338–352. DOI: 10.1101/gr.180273.114
2. Zaletaev D.V., Nemtsova M.V., Strelnikov V.V., et al. Diagnostics of epigenetic alterations in hereditary and oncological disorders. *Molecular biology*. 2004;38(2): 174–182.
3. Law P.P., Holland M.L. DNA methylation at the crossroads of gene and environment interactions. *Essays in biochemistry*. 2019;63(6):717–726. DOI: 10.1042/EBC20190031
4. Koukoura O., Sifakis S., Spandidos D.A. DNA methylation in the human placenta and fetal growth. *Molecular medicine reports*. 2012;5(4):883–889. DOI: 10.3892/mmr.2012.763
5. Madeleneau D., Buffat C., Mondon F., et al. Transcriptomic analysis of human placenta in intrauterine growth restriction. *Pediatric Research*. 2015;77(6):799–807. DOI: 10.1038/pr.2015.40
6. Ding Y., Cui H. Integrated analysis of genome-wide DNA methylation and gene expression data provide a regulatory network in intrauterine growth restriction. *Life Sciences*. 2017;179:60–65. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.04.020
7. Chabrun F., Huetz N., Dieu X., et al. Data-mining approach on transcriptomics and methylomics placental analysis highlights genes in fetal growth restriction. *Frontiers in Genetics*. 2020;10:1292. DOI: 10.3389/fgene.2019.01292
8. Lee S., Kim Y.N., Im D., et al. DNA Methylation and gene expression patterns are widely altered in fetal growth restriction and associated with FGR development. *Animal Cells and Systems*. 2021;25(3):128–135. DOI: 10.1080/19768354.2021.1925741
9. Roifman M., Choufani S., Turinsky A.L., et al. Genome-wide placental DNA methylation analysis of severely growth-discordant monozygotic twins reveals novel epigenetic targets for intrauterine growth restriction. *Clinical epigenetics*. 2016;8(1):1–13. DOI: 10.1186/s13148-016-0238-x
10. Shi D., Zhou X., Cai L., et al. Placental DNA methylation analysis of selective fetal growth restriction in monozygotic twins reveals aberrant methylated CYP11A1 gene for fetal growth restriction. *The FASEB Journal*. 2023;37(10): e23207. DOI: 10.1096/fj.202300742R
11. Ding J., Maxwell A., Adziboloso N., et al. Mechanisms of immune regulation by the placenta: Role of type I interferon and interferon-stimulated genes signaling during pregnancy. *Immunological reviews*. 2022;308(1):9–24. DOI: 10.1111/imr.13077
12. Karar J., Maity A. PI3K/AKT/mTOR pathway in angiogenesis. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2011;4:51. DOI: 10.3389/fnmol.2011.00051
13. Yoshimura Y. Integrins: expression, modulation, and signaling in fertilization, embryogenesis and implantation. *The Keio journal of medicine*. 1997;46(1):16–24. DOI: 10.2302/kjm.46.16
14. Hohn H.P., Denker H.W. Experimental modulation of cell-cell adhesion, invasiveness and differentiation in trophoblast cells. *Cells Tissues Organs*. 2002;172(3):218–236. DOI: 10.1159/000066965
15. Lokk K., Modhukur V., Rajashekar B., et al. DNA methylome profiling of human tissues identifies global and tissue-specific methylation patterns. *Genome biology*. 2014;15(9):1–14. DOI: 10.1186/gb-2014-15-4-r54
16. Miller R.H., Pollard C.A., Brogaard K.R., et al. Tissue-specific DNA methylation variability and its potential clinical value. *Frontiers in Genetics*. 2023;14:1125967. DOI: 10.3389/fgene.2023.1125967
17. Sood R., Zehnder J.L., Druzin M.L., et al. Gene expression patterns in human placenta. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(14):5478–5483. DOI: 10.1073/pnas.0508035103
18. Suryawanshi H., Morozov P., Straus A., et al. A single-cell survey of the human first-trimester placenta and decidua. *Science advances*. 2018;4(10):eaau4788. DOI: 10.1126/sciadv.aau4788
19. Lo H.F., Tsai C.Y., Chen C.P., et al. Association of dysfunctional synapse defective 1 (SYDE1) with restricted fetal growth—SYDE1 regulates placental cell migration and invasion. *The Journal of Pathology*. 2017;241(3):324–336. DOI: 10.1002/path.4835
20. Cross J.C., Nakano H., Natale D.R., et al. Branching morphogenesis during development of placental villi. *Differentiation*. 2006;74(7):393–401. DOI: 10.1111/j.1432-0436.2006.00103.x
21. Nalivaeva N.N., Turner A.J., Zhuravin I.A. Role of prenatal hypoxia in brain development, cognitive functions, and neurodegeneration. *Frontiers in neuroscience*. 2018;12:825. DOI: 10.3389/fnins.2018.00825
22. Løhaugen G.C., Østgård H.F., Andreassen S., et al. Small for gestational age and intrauterine growth restriction decreases cognitive function in young adults. *The Journal of pediatrics*. 2013;163(2):447–453. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.01.060
23. Belot M.P., Nadéri K., Mille C., et al. Role of DNA methylation at the placental RTL1 gene locus in type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2017;18(3):178–187. DOI: 10.1111/pedi.12387
24. Lundholm C., Örtqvist A.K., Lichtenstein P., et al. Impaired fetal growth decreases the risk of childhood atopic eczema: a Swedish twin study. *Clinical & Experimental Allergy*. 2010;40(7):1044–1053. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03519.x
25. Wang K.C., James A.L., Noble P.B. Fetal growth restriction and asthma: is the damage done?. *Physiology*. 2021;36(4):256–266. DOI: 10.1152/physiol.00042.2020
26. Sehgal A., Dassios T., Nold M.F., et al. Fetal growth restriction and neonatal-pediatric lung diseases: Vascular mechanistic links and therapeutic directions. *Paediatric respiratory reviews*. 2022;44:19–30. DOI: 10.1016/j.prrv.2022.09.002
27. Gantenbein K.V., Kanaka-Gantenbein C. Highlighting the trajectory from intrauterine growth restriction to future obesity. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:1041718. DOI: 10.3389/fendo.2022.1041718
28. Hales C.N., Barker D.J. The thrifty phenotype hypothesis: Type 2 diabetes. *British medical bulletin*. 2011;60(1):5–20. DOI: 10.1093/bmb/60.1.5
29. Zydorczyk C., Armengaud J.B., Peyter A.C., et al. Endothelial dysfunction in individuals born after fetal growth restriction: cardiovascular and renal consequences and preventive approaches. *Journal of developmental origins of health and disease*. 2017;8(4):448–464. DOI: 10.1017/S2040174417000265
30. Armengaud J.B., Zydorczyk C., Siddeek B., et al. Intrauterine growth restriction: Clinical consequences on health and disease at adulthood. *Reproductive Toxicology*. 2021;99:168–176. DOI: 10.1016/j.reprotox.2020.10.005
31. Zhu Y.N., Pan F., Gan X.W., et al. The Role of DNMT1 and C/EBPα in the Regulation of CYP11A1 Expression During Syncytialization of Human Placental Trophoblasts. *Endocrinology*. 2024;165(2):bqad195. DOI: 10.1210/endo/bqad195
32. Liu S., Zhu N., Chen H. Expression patterns of human DAB2IP protein in fetal tissues. *Biotechnic & Histochemistry*. 2012;87(5):350–359. DOI: 10.3109/10520295.2012.664658
33. Shan N., Xiao X., Chen Y., et al. Expression of DAB2IP in human trophoblast and its role in trophoblast invasion. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(3):393–399. DOI: 10.3109/14767058.2014.1001974
34. Zhang J.Y., Jiang Y., Wei L.J., et al. LncRNA HCG27 promotes glucose uptake ability of HUVECs by MiR-378a-3p/MAPK1 pathway. *Current Medical Science*. 2023;43(4):784–793. DOI: 10.1007/s11596-023-2738-1
35. Zeng S., Wu Y., Zhou M., et al. Association between genetic polymorphisms of leptin receptor and preeclampsia in Chinese

- women. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2023;36(1):2207708. DOI: 10.1080/14767058.2023.2207708
36. Saad A., Adam I., Elzaki S.E.G., et al. Leptin receptor gene polymorphisms c. 668A> G and c. 1968G> C in Sudanese women with preeclampsia: a case-control study. *BMC Medical Genetics*. 2020;21:1–8. DOI: 10.1186/s12881-020-01104-z
  37. Galindo-Cáceres M.A., Parra-Unda R., Murillo-Llanes J., et al. Association of leptin receptor expression in placenta and peripheral blood mononuclear cell with maternal weight in birth outcomes. *Cytokine*. 2021;138:155362. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155362
  38. Marginean C., Marginean C.O., Iancu M., et al. The FTO rs939609 and LEPR rs1137101 mothers–newborns gene polymorphisms and maternal fat mass index effects on anthropometric characteristics in newborns: a cross-sectional study on mothers–newborns gene polymorphisms—The FTO-LEPR Study (STROBE-compliant article). *Medicine*. 2016; 95(49):e5551. DOI: 10.1097/MD.0000000000005551
  39. Su C., Yu T., Zhao R., et al. Subclinical thyroid disease and single nucleotide polymorphisms in reproductive-age women in areas of Shanxi Province, China, where iodine exposure is excessive. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2018;27(6): 1366–1373. DOI: 10.6133/apjcn.201811\_27(6).0024
  40. Wan J.P., Zhao H., Li T., et al. The common variant rs11646213 is associated with preeclampsia in Han Chinese women. *PloS one*. 2013;8(8):e71202. DOI: 10.1371/journal.pone.0071202
  41. Fekete A., Vér Á., Bögi K., et al. Is preeclampsia associated with higher frequency of HSP70 gene polymorphisms? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2006;126(2):197–200. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2005.08.021
  42. Kaartokallio T., Cervera A., Kyllönen A., et al. Gene expression profiling of pre-eclamptic placentae by RNA sequencing. *Scientific reports*. 2015;5(1):14107. DOI: 10.1016/j.isci.2024.109047
  43. Zhou Y., Gormley M.J., Hunkapiller N.M., et al. Reversal of gene dysregulation in cultured cytotrophoblasts reveals possible causes of preeclampsia. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(7):2862–2872. DOI: 10.1172/JCI6696
  44. Eude-Le Parco I., Dallot E., Breuiller-Fouché M. Protein kinase C and human uterine contractility. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2007;7:S11. DOI: 10.1186/1471-2393-7-S1-S11
  45. Metsalu T., Viltrop T., Tiirats A., et al. Using RNA sequencing for identifying gene imprinting and random monoallelic expression in human placenta. *Epigenetics*. 2014;9(10):1397-1409. DOI: 10.4161/15592294.2014.970052
  46. Xu Y., Li W., Liu X., et al. Analysis of microRNA expression profile by small RNA sequencing in Down syndrome fetuses. *International journal of molecular medicine*. 2013;32(5):1115-1125. DOI: 10.3892/ijmm.2013.1499
  47. Li Y., Sun C., Guo Y., et al. DIP2C polymorphisms are implicated in susceptibility and clinical phenotypes of autism spectrum disorder. *Psychiatry Research*. 2022;316: 114792. DOI: 10.1016/j.psychres.2022.114792
  48. Ha T., Morgan A., Bartos M.N., et al. De novo variants predicting haploinsufficiency for DIP2C are associated with expressive speech delay. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2024:e63559. DOI: 10.1002/ajmg.a.63559
  49. Camerota M., Lester B.M., McGowan E.C., et al. Contributions of prenatal risk factors and neonatal epigenetics to cognitive outcome in children born very preterm. *Developmental Psychology*. 2024;60(9):1606–1619. DOI: 10.1037/dev0001709
  50. Mathews E., Dewees K., Diaz D., Favero C. White matter abnormalities in fetal alcohol spectrum disorders: focus on axon growth and guidance. *Experimental Biology and Medicine*. 2021;246(7):812–821. DOI: 10.1177/1535370220980398
  51. Schulze K.V., Bhatt A., Azamian M.S., et al. Aberrant DNA methylation as a diagnostic biomarker of diabetic embryopathy. *Genetics in Medicine*. 2019;21(11):2453–2461. DOI: 10.1038/s41436-019-0516-z
  52. Yang M.N., Huang R., Zheng T., et al. Genome-wide placental DNA methylations in fetal overgrowth and associations with leptin, adiponectin and fetal growth factors. *Clinical Epigenetics*. 2022;14(1):192. DOI: 10.1186/s13148-022-01412-6
  53. Wang W.J., Huang R., Zheng T., et al. Genome-wide placental gene methylations in gestational diabetes mellitus, fetal growth and metabolic health biomarkers in cord blood. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:875180. DOI: 10.3389/fendo.2022.875180
  54. Williams L., Seki Y., Delahaye F., et al. DNA hypermethylation of CD3+ T cells from cord blood of infants exposed to intrauterine growth restriction. *Diabetologia*. 2016;59:1714–1723. DOI: 10.1007/s00125-016-3983-7
  55. Gavrilenko M.M., Trifonova E.A., Stepanov V.A. Genome-Wide Analysis in the Study of the Fetal Growth Restriction Pathogenetics. *Russian Journal of Genetics*. 2024;60(8):1001–1013.
  56. Ehrlich M. DNA hypermethylation in disease: mechanisms and clinical relevance. *Epigenetics*. 2019;14(12):1141–1163. DOI: 10.1080/15592294.2019.1638701
  57. Botto F., Seree E., Elkhyari S., et al. Hypomethylation and hypoexpression of human CYP2E1 gene in lung tumors. *Biochemical and biophysical research communications*. 1994;205(2):1086–1092. DOI: 10.1006/bbrc.1994.2777
  58. Rauluseviute I., Drablos F., Rye M.B. DNA hypermethylation associated with upregulated gene expression in prostate cancer demonstrates the diversity of epigenetic regulation. *BMC medical genomics*. 2020;13:1–15. DOI: 10.1186/s12920-020-0657-6
  59. Zhao B., Tumaneng K., Guan K.L. The Hippo pathway in organ size control, tissue regeneration and stem cell self-renewal. *Nature cell biology*. 2011;13(8):877–883. DOI: 10.1038/ncb2303
  60. Albers R.E., Kaufman M.R., Natale B.V., et al. Trophoblast-specific expression of Hif-1 $\alpha$  results in preeclampsia-like symptoms and fetal growth restriction. *Scientific Reports*. 2019;9(1):2742. DOI: 10.1038/s41598-019-39426-5