









DOI 10.18699/vjgb-24-24

## Аберрантное метилирование генов развития плаценты в ворсинах хориона спонтанных абортусов с трисомией 16

О.Ю. Васильева , Е.Н. Толмачева , А.Э. Дмитриев , Я.А. Даркова , Е.А. Саженова ,  
Т.В. Никитина , И.Н. Лебедев , С.А. Васильев 

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия

<sup>2</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

 oksana.vasilyeva@medgenetics.ru

**Аннотация.** У человека анеуплоидия не совместима с рождением здоровых детей и в основном приводит к гибели эмбрионов на ранних стадиях развития в первом триместре беременности. Наиболее частая анеуплоидия среди спонтанных абортусов первого триместра беременности – трисомия 16. Однако механизмы, приводящие к гибели эмбрионов с трисомией 16, остаются недостаточно исследованными. Одним из таких потенциальных механизмов является нарушение развития плаценты, в том числе ремоделирования спиральных артерий. Ремоделирование спиральных артерий заключается в миграции клеток трофобласта в спиральные артерии матери и замещении их эндотелия для обеспечения стабильного питания эмбриона и снабжения кислородом. Это комплексный процесс, зависящий от множества факторов как со стороны эмбриона, так и со стороны матери. Нами проведен анализ уровня метилирования семи генов (*ADORA2B*, *NPR3*, *PRDM1*, *PSG2*, *PHTLH*, *SV2C* и *TICAM2*), участвующих в развитии плаценты, в ворсинах хориона спонтанных абортусов с трисомией 16 ( $n = 14$ ), по сравнению со спонтанными абортусами с нормальным кариотипом ( $n = 31$ ) и контрольной группой медицинских абортусов ( $n = 10$ ). Для получения библиотек для секвенирования использована таргетная амплификация отдельных регионов генов с помощью разработанных олигонуклеотидных праймеров на бисульфит-конвертированной ДНК. Анализ проводили с применением таргетного бисульфитного массового параллельного секвенирования. В группе спонтанных абортусов с трисомией 16 был значимо повышен уровень метилирования генов *PRDM1* и *PSG2* по сравнению с медицинскими абортусами ( $p = 0.0004$  и  $p = 0.0015$  соответственно). В группе спонтанных абортусов с нормальным кариотипом не обнаружено повышения уровня метилирования генов *PRDM1* и *PSG2*, но был значимо повышен уровень метилирования гена *ADORA2B* по сравнению с медицинскими абортусами ( $p = 0.032$ ). Полученные результаты указывают на потенциальные механизмы патогенетического действия трисомии 16 на развитие плаценты с участием изученных генов.

Ключевые слова: анеуплоидия; трисомия 16; метилирование ДНК; ворсины хориона; невынашивание беременности; бисульфитное секвенирование; спонтанные абортусы.


**Для цитирования:** Васильева О.Ю., Толмачева Е.Н., Дмитриев А.Э., Даркова Я.А., Саженова Е.А., Никитина Т.В., Лебедев И.Н., Васильев С.А. Аберрантное метилирование генов развития плаценты в ворсинах хориона спонтанных абортусов с трисомией 16. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024;28(2):198-203. DOI 10.18699/vjgb-24-24

## Aberrant methylation of placental development genes in chorionic villi of spontaneous abortions with trisomy 16

O.Yu. Vasilyeva , E.N. Tolmacheva , A.E. Dmitriev , Ya.A. Darkova , E.A. Sazhenova ,  
T.V. Nikitina , I.N. Lebedev , S.A. Vasilyev 

<sup>1</sup> Research Institute of Medical Genetics of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

<sup>2</sup> National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

 oksana.vasilyeva@medgenetics.ru

**Abstract.** In humans, aneuploidy is incompatible with the birth of healthy children and mainly leads to the death of embryos in the early stages of development in the first trimester of pregnancy. Trisomy 16 is the most common aneuploidy among spontaneous abortions of the first trimester of pregnancy. However, the mechanisms leading to the death of embryos with trisomy 16 remain insufficiently investigated. One of these potential mechanisms is abnormal placental development, including aberrant remodeling of spiral arteries. Spiral artery remodeling involves the migration of trophoblast cells into the maternal spiral arteries, replacing their endothelium and remodeling to ensure a stable embryonic nutrition and oxygen supply. This is a complex process which depends on many factors from both the embryo and the mother. We analyzed the methylation level of seven genes (*ADORA2B*, *NPR3*,

*PRDM1*, *PSG2*, *PHTLH*, *SV2C*, and *TICAM2*) involved in placental development in the chorionic villi of spontaneous abortions with trisomy 16 ( $n = 14$ ), compared with spontaneous abortions with a normal karyotype ( $n = 31$ ) and the control group of induced abortions ( $n = 10$ ). To obtain sequencing libraries, targeted amplification of individual gene regions using designed oligonucleotide primers for bisulfite-converted DNA was used. The analysis was carried out using targeted bisulfite massive parallel sequencing. In the group of spontaneous abortions with trisomy 16, the level of methylation of the *PRDM1* and *PSG2* genes was significantly increased compared to induced abortions ( $p = 0.0004$  and  $p = 0.0015$ , respectively). In the group of spontaneous abortions, there was no increase in the level of methylation of the *PRDM1* and *PSG2* genes, but the level of methylation of the *ADORA2B* gene was significantly increased compared to the induced abortions ( $p = 0.032$ ). The results obtained indicate the potential mechanisms of the pathogenetic effect of trisomy 16 on the placental development with the participation of the studied genes.

Key words: aneuploidy; trisomy 16; DNA methylation; chorionic villi; miscarriage; bisulfite sequencing; spontaneous abortions.

**For citation:** Vasilyeva O.Yu., Tolmacheva E.N., Dmitriev A.E., Darkova Ya.A., Sazhenova E.A., Nikitina T.V., Lebedev I.N., Vasilyev S.A. Aberrant methylation of placental development genes in chorionic villi of spontaneous abortions with trisomy 16. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2024;28(2):198-203. DOI 10.18699/vjgb-24-24

## Введение

Спонтанный аборт (невынашивание беременности) – это неиндуцированная гибель эмбриона или плода до 20 недель гестации. В преобладающем большинстве случаев беременность прерывается, когда эмбрион имеет не совместимые с жизнью генетические отклонения. Чуть более 50 % всех клинически диагностированных выкидышей вызваны анеуплоидией, которая в основном возникает во время сперматогенеза или оогенеза, или на ранних стадиях эмбрионального развития, а наиболее частой анеуплоидией среди спонтанных абортусов первого триместра является трисомия 16 (Nikitina et al., 2016). Большая часть анеуплоидных эмбрионов гибнет на стадии имплантации, а следующий пик эмбриональной летальности отмечается около 8–9-й недели беременности. Однако механизмы, приводящие к гибели эмбрионов с анеуплоидией, остаются слабо исследованными.

В первом триместре беременности происходит важнейший процесс – ремоделирование спиральных артерий, заключающееся в миграции клеток трофобласта в спиральные артерии матери и замещении их эндотелия для обеспечения стабильного питания эмбриона и снабжения кислородом (Red-Horse et al., 2004; Jauniaux et al., 2006). Это комплексный процесс, зависящий от множества факторов как со стороны эмбриона, так и со стороны матери. Наши предварительные результаты показывают, что у спонтанных абортусов первого триместра с анеуплоидным кариотипом наблюдаются масштабные нарушения метилирования повторяющихся последовательностей (Vasilyev et al., 2021) и генов, играющих важную роль в развитии плаценты (Tolmacheva et al., 2022).

В настоящем исследовании проведено более подробное исследование части генов, нарушения метилирования которых были ранее обнаружены у спонтанных абортусов с трисомией 16 (*PRDM1*, *PHTLH*) (Tolmacheva et al., 2022) и нормальным кариотипом (*ADORA2B*, *NPR3*, *PSG2*, *SV2C* и *TICAM2*) (Неопубл. данные).

Ген *ADORA2B* связан с ремоделированием спиральных артерий, а его гиперметилирование – с нарушением развития плаценты, задержкой роста плода и развитием преэклампсии (Jia et al., 2012; Yeung et al., 2016). Ген

*NPR3* является рецептором натрийуретического пептида А, играющего важную роль в ремоделировании спиральных артерий стенки матки (Zhang et al., 2021). Дефицит натрийуретического пептида А ухудшает инвазию трофобласта и ремоделирование спиральных артерий, что приводит к фенотипу, подобному преэклампсии. Ген *PRDM1* – ключевой регулятор терминальной дифференцировки гигантских клеток трофобласта, замещающих собой эндотелий спиральных артерий матери (Maioli et al., 2004). Ген *PSG2* кодирует специфичный для беременности бета-1-гликопротеин 2, экспрессия которого повышена в трофобласте, а ее повышенный уровень в циркулирующих клетках трофобласта отмечается при истинном вращении плаценты (placenta accreta) (Grunblatt et al., 2004). Ген *PHTLH* кодирует остеоостатин (parathyroid hormone-related protein), который является предшественником сигнального пептида, играющего роль в дифференцировке гигантских клеток трофобласта мыши (Sandor et al., 2017). Для генов *SV2C* и *TICAM2* известны нарушения экспрессии при других патологиях беременности, потенциально связанных с аномальной плацентацией (McMaster et al., 2004). Экспрессия гена *SV2C* повышается в экзосомах в крови матери при гестационном диабете по сравнению с группой с нормальным протеканием беременности (Fang et al., 2021). Гипометилирование и высокая экспрессия гена *TICAM2* также связаны с преэклампсией и преждевременными родами (Mason et al., 2011; Lim et al., 2020).

Целью настоящего исследования стал анализ аберрантного метилирования генов развития плаценты *ADORA2B*, *NPR3*, *PRDM1*, *PSG2*, *PHTLH*, *SV2C* и *TICAM2* среди спонтанных абортусов первого триместра беременности с трисомией 16.

## Материалы и методы

Анализ проведен на ворсинах хориона спонтанных абортусов с трисомией 16 ( $n = 14$ , гестационный возраст  $8.7 \pm 1.6$  нед.), спонтанных абортусов с нормальным кариотипом ( $n = 31$ , гестационный возраст  $10.0 \pm 2.2$  нед.) и медицинских абортусов ( $n = 10$ , гестационный возраст  $8.3 \pm 1.2$  нед.). Использованы образцы из биобанка «Биобанк населения Северной Евразии» НИИ меди-

Последовательности олигонуклеотидных праймеров, использованных для получения библиотек для таргетного бисульфитного массового параллельного секвенирования

Наименование гена/ участка гена		Последовательность	Продукт, п. н.	Координаты (hg38), регион гена
ADORA2B_m1	F	5'-GATAGATATTTGGTTATTTGTGTTT-3'	519	chr17:15945552-15946070, экзон 1-интрон 1
	R	5'-TACCTTACCCTTAATAAAAACCTCC-3'		
ADORA2B_m2	F	5'-GTTATGTTGTTGGAGATAGGA-3'	331	chr17:15945246-15945576, экзон 1
	R	5'-AAACACAAATAACCAATATCTATC-3'		
NPR3	F	5'-TAGGGAGGAGTTTGTATGAAGAAT-3'	465	chr5:32711142-32711606, экзон 1
	R	5'-TCCTTCTACAATATCAATTT-3'		
PRDM1	F	5'-AGTTTGTGTATTGAAATTGTATAAG-3'	372	chr6:106107017-106107388, экзон 7
	R	5'-ACTCATAAAAACCTACCCCTAAAAA-3'		
PSG2	F	5'-GTTGTTGTGTGTAGAGGAGGAATAG-3'	344	chr19:43083681-43084024, промотор
	R	5'-ATCCCAAACCAAACCTAAAACTAAC-3'		
PTHLH	F	5'-GGGTTTGTATAGTAATTATTATTTT-3'	476	chr12:27969063-27969538, экзон 4-интрон 4
	R	5'-ATCCCATTCCTTCTATTACAATC-3'		
SV2C	F	5'-AGAGTAAGAGAGGGTTGGAGAGTAG-3'	393	chr5:76084117-76084509, интрон 1
	R	5'-ATACTAATACCCCAAACCAATTC-3'		
TICAM2	F	5'-ATTGTTTATGTTTTGAGGTGTTT-3'	671	chr5:115601810-115602480, экзон 1-интрон 1
	R	5'-CACATTAACCCCTAACTCACAATAA-3'		

цинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра. Образцы тканей хранились при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ . Для всех образцов получено информированное согласие родителей на использование биоматериала для биобанкирования и проведения исследований. Исследование одобрено комитетом по биоэтике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (09.11.2020/№ 7).

Определение кариотипа проводили с помощью стандартного цитогенетического анализа на прямых препаратах ворсин хориона и в культурах фибробластов экстраэмбриональной мезодермы (Lebedev et al., 2004). Наличие трисомии 16 верифицировано методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с использованием субтеломерных ДНК-зондов (16q и 16p) по описанной методике (Васильев и др., 2010).

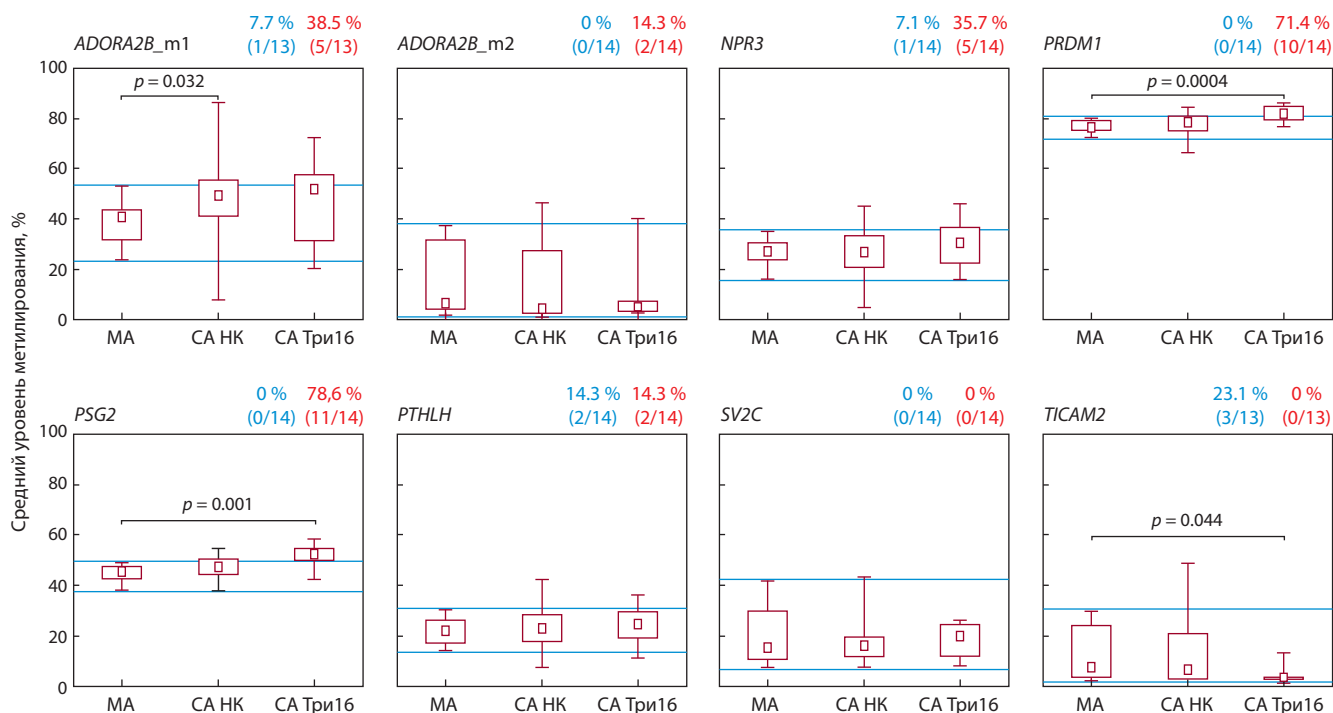
Разделение тканей выполняли морфологически, затем клетки ворсин хориона инкубировали в течение ночи при  $37^{\circ}\text{C}$  с протеиназой К. Для выделения ДНК применяли стандартный фенол-хлороформный метод. Бисульфитную модификацию ДНК проводили с использованием набора EZ DNA Methylation-Direct Kit (Zymo Research, США) согласно протоколу производителя. В ходе бисульфитной конверсии неметилированный цитозин модифицируется в урацил, который при дальнейшей ПЦР заменяется на тимин, а метилированный цитозин не подвергается модификации.

Анализ профиля метилирования осуществляли с помощью таргетного бисульфитного массового параллельного секвенирования. Для получения библиотек были использованы разработанные олигонуклеотидные праймеры,

позволяющие амплифицировать с бисульфит-конвертированной ДНК целевые участки генов *ADORA2B*, *NPR3*, *PRDM1*, *PSG2*, *PTHLH*, *SV2C* и *TICAM2* (см. таблицу). Выбор генов и целевых участков в них был обусловлен содержанием в них дифференциально метилированных CpG-сайтов в ворсинах хориона спонтанных абортусов, по нашим предварительным результатам, полученных с помощью широкомасштабного анализа метилирования (Tolmacheva et al., 2022), и их участием в развитии плаценты.

Амплификацию целевых фрагментов проводили с использованием набора БиоМастер HS-Таг ПЦР (2x) («Биолабмикс», Россия) по протоколу производителя со следующими условиями ПЦР:  $95^{\circ}\text{C}$  5 мин; 36 циклов:  $95^{\circ}\text{C}$  30 с,  $60^{\circ}\text{C}$  45 с,  $72^{\circ}\text{C}$  45 с. Концентрацию целевых фрагментов определяли с помощью флуориметра Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, США). Продукты реакции очищали от примесей с применением раствора сефадекса G50 (Sigma, США).

Таргетное бисульфитное массовое параллельное секвенирование осуществляли на приборе MiSeq (Illumina, США) с использованием набора MicroKit (2x150). Оценка качества прочтений проведена с помощью FastQC v0.11.8, после чего был выполнен тримминг оставшихся последовательностей адаптеров и низких по качеству прочтений с помощью Trim-Galore. Затем прочтения картировали на бисульфит-конвертированные таргетные последовательности с использованием инструмента bwa-meth v0.2.2 с параметрами по умолчанию. Данные по метилированию в контексте CpG были извлечены из полученных файлов BAM с помощью инструмента MethylDackel. Результаты



Средний уровень метилирования CpG-сайтов в целевых участках генов *ADORA2B*, *NPR3*, *PRDM1*, *PSG2*, *PTHLH*, *SV2C* и *TICAM2* в ворсинах хориона спонтанных абортусов с трисомией 16 по сравнению со спонтанными абортусами с нормальным кариотипом и медицинскими абортусами.

MA – медицинские абортусы; CA НК – спонтанные абортусы с нормальным кариотипом; CA Три16 – спонтанные абортусы с трисомией 16. Прямоугольники обозначают 25-й и 75-й перцентили; усы отмечают минимальное и максимальное значения; квадрат в центре прямоугольника обозначает медиану; голубыми линиями отмечены минимальное и максимальное значения в группе MA. Над рисунками указаны доля и число спонтанных абортусов с трисомией 16 с уровнями метилирования целевых генов, выходящими за пределы вариации в группе медицинских абортусов (снижение – синий цвет, повышение – красный).

представляли в виде уровня метилирования, являющегося отношением числа цитозинов к суммарному числу цитозинов и тиминов в отдельном CpG-сайте. Кроме того, вычислен средний уровень метилирования вдоль всех целевых участков. Статистический анализ выполнен с помощью программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft, США). Для сравнения уровня метилирования между группами образцов использовали ранговый критерий Манна–Уитни. Отличия считались статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

Исследование проведено с использованием оборудования центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук.

## Результаты

Значимые отличия у спонтанных абортусов с трисомией 16 по сравнению с медицинскими абортусами наблюдались в следующих генах: *PRDM1* ( $81.9 \pm 2.8$  против  $76.5 \pm 2.6$  %,  $p = 0.0004$ ), *PSG2* ( $51.6 \pm 4.4$  против  $44.6 \pm 3.6$  %,  $p = 0.001$ ), *TICAM2* ( $4.5 \pm 3.6$  против  $12.5 \pm 11.0$  %,  $p = 0.044$ ) (см. рисунок). При этом уровень метилирования генов *PRDM1* и *PSG2* в группе спонтанных абортусов с трисомией 16 был выше, а гена *TICAM2* – ниже по сравнению с медицинскими абортусами. В группе спонтанных абортусов с нормальным кариотипом был значимо выше уровень метилирования гена *ADORA2B* (регион m1) по сравнению с группой медицинских абортусов ( $48.8 \pm 15.3$  против  $38.7 \pm 10.2$  %,  $p = 0.032$ ) (см. рисунок).

Часть спонтанных абортусов имела уровни метилирования, выходящие за пределы нормальной вариабельности в контрольной группе медицинских абортусов (см. рисунок). Максимальное число спонтанных абортусов с трисомией 16 с повышенным уровнем метилирования обнаружено для генов *PSG2* (11 из 14 образцов, что составляет 78.6 % от всего количества исследуемых образцов) и *PRDM1* (10 из 14 образцов – 71.4 %) (см. рисунок). Повышенный уровень метилирования также наблюдался у части спонтанных абортусов с трисомией 16 по следующим генам: *ADORA2B\_m1* (38.5 %), *ADORA2B\_m2* (14.3 %), *NPR3* (35.7 %) и *PTHLH* (13.3 %). Сниженный уровень метилирования у части спонтанных абортусов фиксировался только для генов *ADORA2B\_m1* (7.7 %), *NPR3* (7.1 %), *PTHLH* (14.3 %) и *TICAM2* (23.1 %). Для гена *SV2C* не выявлено ни одного спонтанного абортуса с нарушенным уровнем метилирования (см. рисунок).

## Обсуждение

Ранее наша группа и другие авторы показывали нарушения метилирования в ворсинах хориона спонтанных абортусов с трисомией 16: повышение уровня метилирования ретроинверсии LINE-1 (Vasilyev et al., 2021) и широкоштабные нарушения уровня метилирования по всему геному (Blair et al., 2014; Tolmacheva et al., 2022). Кроме того, обнаружено, что нарушения метилирования при трисомии 16 перекрываются с таковыми при преэклампсии с ранним началом (Blair et al., 2014). Учитывая, что одним

из механизмов развития преэклампсии считается нарушение плацентации и ремоделирования спиральных артерий (McMaster et al., 2004), возможным механизмом, приводящим к гибели эмбрионов с трисомией 16, является нарушение метилирования генов развития плаценты.

В настоящей работе показано, что в изучаемой группе спонтанных абортусов с трисомией 16 существенно повышен уровень метилирования генов *PRDM1* и *PSG2* по сравнению с медицинскими абортусами. При этом уровень метилирования данных генов не повышался значимо в группе спонтанных абортусов с нормальным кариотипом. Так как ген *PRDM1* является транскрипционным фактором, наблюдается его влияние на многие процессы в организме. Недавно обнаружено, что гипометилирование гена *PRDM1* и соответствующее повышение экспрессии гена в ворсинах хориона ассоциированы с привычным невынашиванием беременности (Du et al., 2020). Потенциально негативный эффект гипометилирования *PRDM1* может быть связан с аномальной миграцией и повышенным уровнем апоптоза клеток трофобласта (Du et al., 2020), а также с ролью *PRDM1* в регуляции ключевого для развития трофобласта транскрипционного фактора *GATA2* (Paul et al., 2017).

Возможно, повышенный уровень метилирования генов *PRDM1* и *PSG2* у группы спонтанных абортусов с трисомией 16 связан с влиянием дополнительной хромосомы на профиль метилирования ДНК (Толмачёва и др., 2013). Этот процесс, вероятно, запускается специфическими генами, расположенными на 16-й хромосоме, которые могут быть вовлечены в регуляцию метилирования ДНК (Tolmacheva et al., 2022). В контексте данной работы интересно, что *CTCF*, являющийся одним из ключевых регуляторов конформации хроматина и расположенный на 16-й хромосоме, может регулировать транскрипцию генов *PSG* человека (*PSG1–PSG9*, *PSG11*) в клетках трофобласта. Подавление экспрессии *CTCF* повышало или подавляло экспрессию нескольких генов *PSG*, и этот эффект сопровождался эпигенетическими изменениями (Jeong et al., 2021).

Интересным результатом, требующим дальнейшего изучения, является значимое повышение уровня метилирования гена *ADORA2B* у спонтанных абортусов с нормальным кариотипом. Вероятно, у отдельных эмбрионов с нормальным кариотипом нарушения метилирования некоторых генов, участвующих в развитии плаценты, могут быть вызваны другими причинами, не связанными с влиянием анеуплоидии.

## Заклучение

Полученные результаты указывают на то, что aberrantный уровень метилирования генов развития плаценты может быть важным фактором, ассоциированным с гибелью эмбрионов с трисомией 16 в первом триместре беременности.

## Список литературы / References

Васильев С.А., Тимошевский В.А., Лебедев И.Н. Цитогенетические механизмы генерации анеуплоидии в соматических клетках работников ядерно-химического производства с инкорпорированным плутонием-239. *Генетика*. 2010;46(11):1565-1570

- [Vasilyev S.A., Timoshevsky V.A., Lebedev I.N. Cytogenetic mechanisms of aneuploidy in somatic cells of chemonuclear industry professionals with incorporated plutonium-239. *Russ. J. Genet.* 2010; 46(11):1381-1385. DOI 10.1134/s1022795410110141]
- Толмачёва Е.Н., Кашеварова А.А., Скрябин Н.А., Лебедев И.Н. Эпигенетические эффекты трисомии 16 в плацентарных тканях человека. *Молекуляр. биология*. 2013;47(3):423-432. DOI 10.7868/s002689841303018x
- [Tolmacheva E.N., Kashevarova A.A., Skryabin N.A., Lebedev I.N. Epigenetic effects of trisomy 16 in human placenta. *Mol. Biol.* 2013;47(3):373-381. DOI 10.1134/s0026893313030175]
- Blair J.D., Langlois S., Mcfadden D.E., Robinson W.P. Overlapping DNA methylation profile between placentas with trisomy 16 and early-onset preeclampsia. *Placenta*. 2014;35(3):216-222. DOI 10.1016/j.placenta.2014.01.001
- Du G., Yu M., Xu Q., Huang Z., Huang X., Han L., Fan Y., Zhang Y., Wang R., Xu S., Han X., Fu G., Lv S., Qin Y., Wang X., Lu C., Xia Y. Hypomethylation of PRDM1 is associated with recurrent pregnancy loss. *J. Cell. Mol. Med.* 2020;24(12):7072-7077. DOI 10.1111/jcmm.15335
- Fang Y., Wan C., Wen Y., Wu Z., Pan J., Zhong M., Zhong N. Autism-associated synaptic vesicle transcripts are differentially expressed in maternal plasma exosomes of physiopathologic pregnancies. *J. Transl. Med.* 2021;19(1):154. DOI 10.1186/s12967-021-02821-6
- Grubblatt E., Mandel S., Jacob-Hirsch J., Zeligson S., Amariglio N., Rechavi G., Li J., Ravid R., Roggendorf W., Riederer P., Youdim M.B. Gene expression profiling of parkinsonian substantia nigra pars compacta; alterations in ubiquitin-proteasome, heat shock protein, iron and oxidative stress regulated proteins, cell adhesion/cellular matrix and vesicle trafficking genes. *J. Neural Transm. (Vienna)*. 2004;111(12):1543-1573. DOI 10.1007/s00702-004-0212-1
- Jauniaux E., Poston L., Burton G.J. Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum. Reprod. Update*. 2006;12(6):747-755. DOI 10.1093/humupd/dml016
- Jeong D.S., Kim M.H., Lee J.Y. Depletion of CTCF disrupts PSG gene expression in the human trophoblast cell line Swan 71. *FEBS Open Bio*. 2021;11(3):804-812. DOI 10.1002/2211-5463.13087
- Jia R.Z., Zhang X., Hu P., Liu X.M., Hua X.D., Wang X., Ding H.J. Screening for differential methylation status in human placenta in preeclampsia using a CpG island plus promoter microarray. *Int. J. Mol. Med.* 2012;30(1):133-141. DOI 10.3892/ijmm.2012.983
- Lebedev I.N., Ostroverkhova N.V., Nikitina T.V., Sukhanova N.N., Nazarenko S.A. Features of chromosomal abnormalities in spontaneous abortion cell culture failures detected by interphase FISH analysis. *Eur. J. Hum. Genet.* 2004;12(7):513-520. DOI 10.1038/sj.ejhg.5201178
- Lim J.H., Kang Y.J., Bak H.J., Kim M.S., Lee H.J., Kwak D.W., Han Y.J., Kim M.Y., Boo H., Kim S.Y., Ryu H.M. Epigenome-wide DNA methylation profiling of preeclamptic placenta according to severe features. *Clin. Epigenetics*. 2020;12(1):128. DOI 10.1186/s13148-020-00918-1
- Maioli E., Fortino V., Pacini A. Parathyroid hormone-related protein in preeclampsia: a linkage between maternal and fetal failures. *Biol. Reprod.* 2004;71(6):1779-1784. DOI 10.1095/biolreprod.104.030932
- Mason C.W., Buhimschi I.A., Buhimschi C.S., Dong Y., Weiner C.P., Swaan P.W. ATP-binding cassette transporter expression in human placenta as a function of pregnancy condition. *Drug Metab. Dispos.* 2011;39(6):1000-1007. DOI 10.1124/dmd.111.038166
- McMaster M.T., Zhou Y., Fisher S.J. Abnormal placentation and the syndrome of preeclampsia. *Semin. Nephrol.* 2004;24(6):540-547. DOI 10.1016/s0270-9295(04)00124-x
- Nikitina T.V., Sazhenova E.A., Tolmacheva E.N., Sukhanova N.N., Kashevarova A.A., Skryabin N.A., Vasilyev S.A., Nemtseva T.N., Yuriev S.Y., Lebedev I.N. Comparative cytogenetic analysis of spontaneous abortions in recurrent and sporadic pregnancy losses. *Biomed. Hub*. 2016;1(1):1-11. DOI 10.1159/000446099

- Paul S., Home P., Bhattacharya B., Ray S. GATA factors: Master regulators of gene expression in trophoblast progenitors. *Placenta*. 2017; 60(Suppl. 1):S61-S66. DOI 10.1016/j.placenta.2017.05.005
- Red-Horse K., Zhou Y., Genbacev O., Prakobphol A., Foulk R., McMaster M., Fisher S.J. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J. Clin. Invest.* 2004;114(6):744-754. DOI 10.1172/JCI22991
- Sandor C., Robertson P., Lang C., Heger A., Booth H., Vowles J., Witty L., Bowden R., Hu M., Cowley S.A., Wade-Martins R., Weber C. Transcriptomic profiling of purified patient-derived dopamine neurons identifies convergent perturbations and therapeutics for Parkinson's disease. *Hum. Mol. Genet.* 2017;26(3):552-566. DOI 10.1093/hmg/ddw412
- Tolmacheva E.N., Vasilyev S.A., Nikitina T.V., Lytkina E.S., Sazhenova E.A., Zhigalina D.I., Vasilyeva O.Y., Markov A.V., Demeneva V.V., Tashireva L.A., Kashevarova A.A., Lebedev I.N. Identification of differentially methylated genes in first-trimester placentas with trisomy 16. *Sci. Rep.* 2022;12(1):1166. DOI 10.1038/s41598-021-04107-9
- Vasilyev S.A., Tolmacheva E.N., Vasilyeva O.Y., Markov A.V., Zhigalina D.I., Zatula L.A., Lee V.A., Serdyukova E.S., Sazhenova E.A., Nikitina T.V., Kashevarova A.A., Lebedev I.N. LINE-1 retrotransposon methylation in chorionic villi of first trimester miscarriages with aneuploidy. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2021;38(1):139-149. DOI 10.1007/s10815-020-02003-1
- Yeung K.R., Chiu C.L., Pidsley R., Makris A., Hennessy A., Lind J.M. DNA methylation profiles in preeclampsia and healthy control placentas. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2016;310(10):H1295-H1303. DOI 10.1152/ajpheart.00958.2015
- Zhang W., Li S., Lou J., Li H., Liu M., Dong N., Wu Q. Atrial natriuretic peptide promotes uterine decidualization and a TRAIL-dependent mechanism in spiral artery remodeling. *J. Clin. Invest.* 2021; 131(20):e151053. DOI 10.1172/JCI151053

---

**Финансирование.** Исследование проведено при поддержке гранта РНФ № 23-15-00341.

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

Поступила в редакцию 17.11.2023. После доработки 18.01.2024. Принята к публикации 18.01.2024.