

Научная статья

УДК 575.224.4:575.224.4:577.218

doi: 10.17223/19988591/69/11

## Сравнительный анализ аномалий метилома хориона при различных патологиях беременности

Зуев Андрей Сергеевич<sup>1</sup>, Шевцов Даниил Геннадьевич<sup>2</sup>,  
Васильева Оксана Юрьевна<sup>3</sup>, Деменева Виктория Вадимовна<sup>4</sup>,  
Саженова Елена Александровна<sup>5</sup>, Толмачева Екатерина Николаевна<sup>6</sup>,  
Никитина Татьяна Владимировна<sup>7</sup>, Васильев Станислав Анатольевич<sup>8</sup>

<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8</sup> НИИ медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск, Россия

<sup>2, 8</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9474-9335>, [andrew.zuev@medgenetics.ru](mailto:andrew.zuev@medgenetics.ru)

**Аннотация.** Метилирование ДНК играет важную роль в развитии плаценты и физиологичном протекании беременности. Аномалии метилома плацентарных тканей могут приводить к различным патологическим состояниям и, в частности, были показаны при спонтанном аборте, преэклампсии и гестационном сахарном диабете. В данной работе был проведен сравнительный анализ профилей метилирования ДНК между рассматриваемыми патологиями в клетках ворсин хориона I и III триместров. Среди дифференциально-метилированных генов (ДМГ) при спонтанном аборте, преэклампсии и гестационном сахарном диабете были обнаружены 7 ДМГ, общих для всех рассматриваемых нозологий (3 гипометилированных, 3 гиперметилированных и 1 с различным направлением метилирования в разных частях гена). Кроме того, при спонтанном аборте было выявлено 114 уникальных ДМГ, не встречающихся при других патологиях беременности (33 гипометилированных и 81 гиперметилированных). Функциональная аннотация выявленных уникальных ДМГ указывает на их потенциальную вовлеченность в патогенез невынашивания беременности, а некоторые из них могут быть напрямую связаны с эмбриональной гибелью – *LRRC8A*, *HDLBP*, *HIC1* и *ST14*. Дальнейшие исследования выявленных дифференциально-метилированных генов могут иметь важное прогностическое и диагностическое значение в области акушерства и репродуктивных технологий.

**Ключевые слова:** метилирование ДНК, хорион, спонтанный аборт, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, дифференциально метилированные гены

**Источник финансирования:** работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 23-15-00341.

**Для цитирования:** Зуев А.С., Шевцов Д.Г., Васильева О.Ю., Деменева В.В., Саженова Е.А., Толмачева Е.Н., Никитина Т.В., Васильев С.А. Сравнительный анализ аномалий метилома хориона при различных патологиях беременности // Вестник Томского государственного университета. Биология. 2025. № 69. С. 93–102. doi: 10.17223/19988591/69/11

Original article

doi: 10.17223/19988591/69/11

## Comparative analysis of chorionic methylation abnormalities in various pregnancy pathologies

Andrew S. Zuev<sup>1</sup>, Daniil G. Shevtsov<sup>2</sup>, Oksana Yu. Vasilyeva<sup>3</sup>,  
Victoria V. Demeneva<sup>4</sup>, Elena A. Sazhenova<sup>5</sup>, Ekaterina N. Tolmacheva<sup>6</sup>,  
Tatiana V. Nikitina<sup>7</sup>, Stanislav A. Vasilyev<sup>8</sup>

<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8</sup> Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research  
Medical Center, Tomsk, Russian Federation

<sup>2, 8</sup> National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9474-9335>, [andrew.zuev@medgenetics.ru](mailto:andrew.zuev@medgenetics.ru)

**Summary.** The development of normal pregnancy at early stages is conditioned by epigenetic programs and is impossible without proper formation of the placenta and embryo. In the first trimester, epigenetic mechanisms are involved in these processes, one of which is DNA methylation. DNA methylation is involved in the regulation of various biological processes, such as cell differentiation and development, regulation of gene expression (as a rule, genes with reduced methylation levels in promoters are expressed), X-chromosome inactivation, genome imprinting, maintenance of chromosome stability, and others. Disruption of this process can lead to the formation of pathologic phenotypes such as spontaneous abortion (SA), pre-eclampsia (PE), and gestational diabetes mellitus (GDM). Currently, researchers have found many methylation abnormalities in these pathologies: for example, 54 differentially methylated regions (DMRs) associated with blood pressure, 1703 differentially methylated sites (DMSs) in early-onset pre-eclampsia, more than 200 DMRs in gestational diabetes mellitus, and 4 differentially expressed genes associated with spontaneous abortion have been identified in the trophoblast of chorionic villi. The emerging findings in such studies indicate that some epigenetic abnormalities and gene expression disorders may be involved in the development of gestational pathologies, affecting the cause of their formation - abnormal placentation. The methylation abnormalities observed in the considered pathologies of pregnancy may be particular cases of more general placental methylome disorders, the severity of phenotypic manifestation of which may vary from embryo death at early stages of development to term delivery. Given this and current theories of the pathogenesis of these diseases based on disorders of trophoblast development, it can be assumed that these pathologies may share common DNA methylation alterations. On the other hand, differences in the severity of clinical manifestations suggest the presence of unique methylation patterns, particularly in spontaneous abortion as an extreme manifestation of the phenotype. Detection of such abnormalities will have important diagnostic value for prognosis and preservation of pregnancy. In this study, we comparatively analysed differential DNA methylation data in chorionic villi from PE, GDM and SA. Methylation data in PE and GDM were obtained from the publicly available Genome Expression Omnibus (GEO) data repository - GSE200659, GSE100197, and GSE98224 datasets. Data for SA were obtained using reduced representation bisulfite sequencing (RRBS) on spontaneous abortus material with normal karyotype ( $n = 7$ ) compared to medical abortus ( $n = 7$ ). Methylation data were analysed in R 4.3.0., using function packages in R (dplyr, data.table, tibble, tidyr, stringr, tibble) and function packages in UNIX (bedtools) and BMIQ and NOOB normalisation methods (function packages in R - ChAMP, minifi). Thus, 7 differentially methylated genes (DMGs) common to SA, PE and GDM were obtained: 3 hypomethylated genes - *WDR5*, *TMC4*, *MIR4533*; 3 hypermethylated genes - *ADARB2*, *INPPP5E*, *TUBB4A*; and 1 gene with different methylation differences in different parts of gene - *PRDM16*. There were 114

DMGs unique to SA: 32 hypomethylated and 81 hypermethylated genes. Enrichment analyses were performed using the DAVID v2024q2 database (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>). Common DMGs were found to be involved in pathways related to transmembrane transport processes, regulation of transcription and differentiation, RNA processing, cell adhesion, lipid metabolism and mitotic cycle regulation. DMGs unique to SA have been implicated in processes related to the regulation of transcription, translation, mitotic cycle, histogenesis, migration, cell proliferation and differentiation. Some of the unique DMGs, according to the mammalian phenotype database (<https://www.informatics.jax.org/batch>), were found to be associated with the embryoletality phenotype - *LRRC8A*, *HDLBP*, *HIC1* and *ST14*, while others were involved in the process of placenta development - *BOK*, *BOK-AS1*.

The analysis showed that the pathologies under consideration have common and unique patterns of differential DNA methylation. We identified 7 common (3 hypomethylated, 3 hypermethylated and 1 with different methylation patterns) and 114 differentially methylated genes unique to SA (33 hypomethylated and 81 hypermethylated). However, the effects of methylation disruption of the identified genes remain unclear, and further studies at the transcriptional level in larger samples are needed.

*The article contains 15 References.*

**Keywords:** DNA methylation, chorionic villi, spontaneous abortion, preeclampsia, gestational diabetes mellitus, differentially methylated genes

**Fundings:** This work was partially supported by the grant of the Russian Science Foundation №23-15-00341.

**For citation:** Zuev AS, Shevtsov DG, Vasilyeva OYu, Demeneva VV, Sazhenova EA, Tolmacheva EN, Nikitina TV, Vasilyev SA. Comparative analysis of chorionic methylation abnormalities in different pregnancy pathologies. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya = Tomsk State University Journal of Biology*. 2025;69:93-102. doi: 10.17223/19988591/69/11

## Введение

Эпигенетические модификации генома играют ключевую роль на ранних этапах эмбриогенеза, регулируя процессы деления, дифференцировки, миграции, апоптоза и имплантации посредством изменения экспрессии определенных генов. Метилирование ДНК является ключевым механизмом, осуществляющим контроль этих процессов на ранних стадиях онтогенеза. Метилирование ДНК является динамическим процессом, изменяющимся в зависимости от дифференцировки клетки и продолжительности жизненного цикла, однако в некоторых случаях может иметь стабильный характер [1]. Нарушение этого процесса было показано при возникновении некоторых патологий беременности, таких как гестационный сахарный диабет (ГСД), преэклампсия (ПЭ) и спонтанный аборт (СА).

Хотя данные патологии давно описаны в медицинской литературе, понимание их патогенеза остается неполным, а диагностика основывается на уже клинически манифестированных фенотипах. Тем не менее современные исследования показывают, что патогенез рассматриваемых патологий основывается на нарушениях плацентации – патологии ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции плацентарных сосудов с последующей неадекватной перфузией тканей, стрессом трофобласта и разнообразными клеточными реак-

циями [2–4]. Основываясь на данной теории и исследованиях метилома плацентарных тканей при гестационных патологиях, можно предположить, что аномалии метилирования ДНК могут быть связаны с патологической плацентацией.

В связи с этим целью данной работы является сравнительный анализ аномалий метилирования ДНК в ворсинах хориона при спонтанном аборте, преэклампсии и гестационном сахарном диабете и выявление общих и уникальных для спонтанного аборта дифференциально метилированных генов.

### **Материалы и методы**

Данные о дифференциальном метилировании были получены из общедоступного хранилища данных Genome Expression Omnibus (GEO) – наборы данных GSE200659 для ГСД и GSE100197, GSE98224 для ПЭ. Опытные группы всех датасетов включали образцы ДНК плодных частей плацент, полученных от женщин без предшествующих патологий беременности и отобранных по специальным критериям в каждом случае. Контрольные группы включали образцы ДНК плодных частей плацент, полученных от женщин без патологии. Всего в анализ были включены данные о 73 опытных и 68 контрольных образцах для ПЭ и по 30 образцов опытной и контрольной группы для ГСД. Анализ профилей метилирования для GSE100197 и GSE98224 проводился с использованием метилочипов Illumina Human Methylation 450K BeadChip, для GSE200659 – с использованием метилочипов Illumina Infinium Human Methylation 850K BeadChip.

Для группы СА была выделена геномная ДНК из ворсин хориона спонтанных абортусов первого триместра беременности с нормальным кариотипом ( $n = 7$ ). Для группы контроля была выделена геномная ДНК из ворсин хориона медицинских абортусов с нормальным кариотипом ( $n = 7$ ). ДНК обеих групп была обработана бисульфитом натрия с использованием набора EZ DNA Methylation Kit (Zymo Research, USA). Анализ профилей метилирования ДНК проводился с помощью массового параллельного бисульфитного секвенирования ограниченного набора локусов (reduced representation bisulfite sequencing – RRBS).

Анализ данных метилирования проводился в R 4.3.0. Для анализа данных микрочипов (Illumina Infinium Human Methylation 850K BeadChip, Illumina Human Methylation 450K BeadChip) использовался пакет функций Chip Analysis Methylation Pipeline for Illumina (ChAMP). Дифференциально метилированные сайты (ДМС) были идентифицированы с использованием поправки на множественность сравнений ( $FDR < 0,05$ ) и отличий уровня метилирования по сравнению с контрольной группой более 10%. Затем дифференциально метилированные сайты были трансформированы в дифференциально метилированные регионы (ДМР) длиной 1000 п.н. В качестве статистических методов для нормализации данных использовались методы BMIQ нормализации и NOOB нормализации (пакеты функций в R – ChAMP, minifi). Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов функций в R (dplyr, data.table, tibble, tidyr, stringr, tibble) и пакетов функций в UNIX (bedtools).

Анализ обогащения дифференциально метилированных генов проводился с использованием базы данных для аннотации, визуализации и комплексных открытий DAVID v2024q2 (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>). Анализ физических и функциональных белковых взаимодействий ДМГ проводился с использованием инструмента STRING version 12.0 (<https://string-db.org/>).

### **Результаты исследования и обсуждение**

Были установлены профили метилирования в тканях ворсин хориона плацента I (в случае СА) и III (ПЭ, ГСД) триместров беременности. Плацента в норме характеризуется широкой вариабельностью профиля метилирования генома. Поэтому для дальнейшего анализа были взяты только CpG-сайты с вариабельностью менее 50% в контрольных группах из всех использованных датасетов. Были отобраны ДМС, которые имели одинаковое направление изменения метилирования во всех датасетах. Для каждого из полученных регионов в дальнейшем было определено его перекрывание с последовательностями генов с получением списков дифференциально метилированных генов. В результате было выявлено 7 общих ДМГ для всех исследованных патологий (3 гипометилированных – *WDR5*, *TMC4*, *MIR4533*; 3 гиперметилированных – *ADARB2*, *INPP5E*, *TUBB4A* и 1 с различным направлением метилирования в разных частях гена – *PRDM16*).

Общие ДМГ связаны с процессами трансмембранного транспорта, регуляции транскрипции и дифференцировки, процессинга РНК, адгезии клеток, липидного обмена и регуляции митотического цикла. Некоторые выявленные гены – *INPP5E*, *TUBB4A* и *WDR5* – оказались ассоциированы с работой цилиарного аппарата [5–7]. Развитие и функционирование ресничек необходимо для правильной миграции, адгезии, инвазии вневорсинчатого трофобласта в децидуальную ткань, а также регуляции клеточного цикла [8]. Вовлеченность генов в процессы, связанные с цилиопатиями, может обуславливать аномалии гистогенеза плацентарных тканей с дальнейшим формированием плацентарной недостаточности и патологических фенотипов. Помимо этого, *TUBB4A* и *WDR5* участвуют в регуляции экспрессии белков семейства FOX (forkhead box) – факторов транскрипции, участвующих в росте, пролиферации и дифференцировке клеток, в том числе во время эмбрионального развития.

Уникальные паттерны метилирования ДНК были определены для СА. Специфические, свойственные только группе СА ДМГ были отобраны на основании различного направления изменений метилирования ДНК в сравнении с ПЭ и ГСД. Было выявлено 32 гипометилированных и 81 гиперметилированный ДМГ.

Уникальные ДМГ при СА были вовлечены в разнообразные процессы, среди которых большая часть оказалась задействована в регуляции транскрипции, трансляции, митотического цикла, гистогенеза, миграции, пролиферации и дифференцировки клеток. Некоторые из них, согласно базе дан-

ных mammalian phenotype (<https://www.informatics.jax.org/batch>), были непосредственно ассоциированы с фенотипом эмбриолетальности (*LRRC8A*, *HDLBP*, *HIC1* и *ST14*), в то время как другие были вовлечены в процесс развития плаценты (*ВОК*, *ВОК-AS1*). Анализ белковых взаимодействий показал функциональную кластеризацию для 40 уникальных ДМГ.

В недавних исследованиях было показано, что aberrантное метилирование ДНК в ворсинах хориона встречается при различных патологиях периода беременности – СА, ПЭ, ГСД. Было выявлено 54 дифференциально метилированных регионов, связанных с изменениями артериального давления [9]. Wilson et al. сообщали об идентификации 1 703 дифференциально метилированных сайтов при ПЭ с ранним началом [10]. При ГСД обнаружили более 200 ДМС, определив для них 17 генов [11]. 4 дифференциально экспрессируемых гена были ассоциированы с СА [12]. При этом аномалии метилома могут встречаться в разнообразных по функциям генах – супрессорах и активаторах опухолей, генах сигнальных путей, регуляторов метаболизма, ангио- и органогенеза, микроРНК и др. [3]. Таким образом, аномалии метилирования ДНК могут быть связаны с формированием специфических фенотипов патологий периода беременности [13–15].

В этой работе мы сравнили профили метилирования в ворсинах хориона при СА с патологиями периода беременности – ПЭ и ГСД. Анализ показал, что рассматриваемые патологии имеют как общие, так и специфические гипо- и гиперметилированные гены. Однако остаются неясными эффекты нарушения метилирования выявленных генов, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования с более крупными и хорошо охарактеризованными выборками для лучшего понимания связи эпигенетических модификаций плацентарных тканей и патологий беременности.

### Заключение

Сравнительный анализ данных метилирования ДНК в ворсинах хориона при различных гестационных патологиях выявил 7 общих дифференциально метилированных генов для рассматриваемых патологий беременности и 114 уникальных дифференциально метилированных генов для СА. Большая часть выявленных генов вовлечена в процессы регуляции транскрипции, трансляции, митотического цикла, гистогенеза, миграции, пролиферации и дифференцировки клеток, необходимые для развития трофобласта. Часть обнаруженных уникальных ДМГ была связана с летальным фенотипом – *LRRC8A*, *HDLBP*, *HIC1* и *ST14*.

### Список источников

1. Mattei A.L., Bailly N., Meissner A. DNA methylation: a historical perspective // Trends in genetics. 2022. Vol. 38, № 7. PP. 676–707. doi: 10.1016/j.tig.2022.03.010
2. Rana S., Lemoine E., Granger J.P., Karumanchi S.A. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives // Circulation research. 2019. Vol. 126, № 1. PP. 1094–1112. doi: 10.1161/RES.0000000000000315
3. Deng F., Lei J., Qiu J., Zhao C., Wang X., Li M., Sun M., Zhang M., Gao Q. DNA methylation landscape in pregnancy-induced hypertension: progress and challenges // Reproductive biology and endocrinology: RB&E. 2024. Vol. 22. 77. doi: 10.1186/s12958-024-01248-0

4. Траль Т.Г., Голибова Г.Х., Мусина Е.В., Ярмолинская М.И. Молекулярно-морфологические особенности формирования хронической плацентарной недостаточности, обусловленной разными типами сахарного диабета // Сахарный диабет. 2020. Вып. 23, № 2. С. 185–191. doi: 10.14341/DM10228
5. Bielas S.L., Silhavy J.L., Brancati F., Kisseleva M.V., Al-Gazali L., Sztrihai L., Bayoumi R.A., Zaki M.S., Abdel-Aleem A., Rosti R.O., Kayserili H., Swistun D., Scott L.C., Bertini E., Boltshauser E., Fazzi E., Travaglini L., Field S.J., Gayral S., Jacoby M., Schurmans S., Dallapiccola B., Majerus P.W., Valente E.M., Gleeson J.G. Mutations in INPP5E, encoding inositol polyphosphate-5-phosphatase E, link phosphatidylinositol signaling to the ciliopathies // *Nature Genetics*. 2009/ Vol. 41. PP. 1032–1036. doi: 10.1038/ng.423
6. Ritter A., Roth S., Kreis N.N., Friemel A., Hoock S.C., Steglich Souto A., Eichbaum C., Neuhoﬀ A., Chen Q., Solbach C., Louwen F., Yuan J. Primary Cilia in Trophoblastic Cells: Potential Involvement in Preeclampsia // *Hypertension*. 2020. Vol. 76, № 5. PP. 1491–1505. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15433
7. Kulkarni S.S., Griﬃn J.N., Date P.P., Liem K.F., Jr, Khokha M.K. WDR5 Stabilizes Actin Architecture to Promote Multiciliated Cell Formation // *Developmental cell*. 2018. Vol. 46, № 5. PP. 595–610.e3. doi: 10.1016/j.devcel.2018.08.009
8. Nishimura Y., Kasahara K., Shiromizu T., Watanabe M., Inagaki M. Primary Cilia as Signaling Hubs in Health and Disease // *Advanced science* (Weinheim, Baden-Wuerttemberg, Germany). 2018. Vol. 6 (1). 1801138. 16. doi: 10.1002/advs.201801138
9. Broséus L., Vaiman D., Tost J., Martin C.R.S., Jacobi M., Schwartz J.D., Béranger R., Slama R., Heude B., Lepeule J. Maternal blood pressure associates with placental DNA methylation both directly and through alterations in cell-type composition // *BMC Medicine*. 2022. Vol. 20. 397. doi: 10.1186/s12916-022-02610-y
10. Wilson S.L., Leavey K., Cox B.J., Robinson W.P. Mining DNA methylation alterations towards a classification of placental pathologies // *Human molecular genetics*. 2018. Vol. 27, № 1. PP. 135–146. doi: 10.1093/hmg/ddx391
11. Wang W.J., Huang R., Zheng T., Du Q., Yang M.N., Xu Y.J., Liu X., Tao M.Y., He H., Fang F., Li F., Fan J.G., Zhang J., Briollais L., Ouyang F., Luo Z.C. Genome-Wide Placental Gene Methylations in Gestational Diabetes Mellitus, Fetal Growth and Metabolic Health Biomarkers in Cord Blood // *Frontiers in endocrinology* (Lausanne). 2022. Vol. 13. 875180. doi: 10.3389/fendo.2022.875180
12. Qin M., Chen W., Hua L., Meng Y., Wang J., Li H., Yang R., Yan L., Qiao J. DNA methylation abnormalities induced by advanced maternal age in villi prime a high-risk state for spontaneous abortion // *Clinical epigenetics*. 2023. Vol. 15. 44. doi: 10.1186/s13148-023-01432-w
13. Binder A.M., LaRocca J., Lesseur C., Marsit C.J., Michels K.B. Epigenome-wide and transcriptome-wide analyses reveal gestational diabetes is associated with alterations in the human leukocyte antigen complex // *Clinical epigenetics*. 2015. Vol. 7, № 1. 79. doi: 10.1186/s13148-015-0116-y
14. Yang M.N., Huang R., Zheng T., Dong Y., Wang W.J., Xu Y.J., Mehra V., Zhou G.D., Liu X., He H., Fang F., Li F., Fan J.G., Zhang J., Ouyang F., Briollais L., Li J., Luo Z.C., Shanghai Birth Cohort. Genome-wide placental DNA methylations in fetal overgrowth and associations with leptin, adiponectin and fetal growth factors // *Clinical epigenetics*. 2022. Vol. 14, № 1. 192. doi: 10.1186/s13148-022-01412-6
15. Matsumoto Y., Shinjo K., Mase S., Fukuyo M., Aoki K., Ozawa F., Yoshihara H., Goto S., Kitaori T., Ozaki Y., Takahashi S., Kaneda A., Sugiura-Ogasawara M., Kondo Y. Characteristic DNA methylation profiles of chorionic villi in recurrent miscarriage // *Scientific reports*. 2022. Vol. 12, № 1. 11673. doi: 10.1038/s41598-022-15656-y

## References

1. Mattei AL, Bailly N, Meissner A. DNA methylation: a historical perspective. *Trends Genet*. 2022;38:676-707. doi: 10.1016/j.tig.2022.03.010

2. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019;124:1094-1112. doi: 10.1161/RES.0000000000000315
3. Deng F, Lei J, Qiu J, Zhao C, Wang X, Li M, Sun M, Zhang M, Gao Q. DNA methylation landscape in pregnancy-induced hypertension: progress and challenges. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2024;22:77. doi: 10.1186/s12958-024-01248-0
4. Tral TG, Tolibova GK, Musina EV, Yarmolinskaya MI. Molecular and morphological peculiarities of chronic placental insufficiency formation caused by different types of diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2020;23(2):185-191. doi: 10.14341/DM10228
5. Bielas SL, Silhavy JL, Brancati F, Kisseleva MV, Al-Gazali L, Szriha L, Bayoumi RA, Zaki MS, Abdel-Aleem A, Rosti RO, Kayserili H, Swistun D, Scott LC, Bertini E, Boltshauser E, Fazzi E, Travaglini L, Field SJ, Gayral S, Jacoby M, Schurmans S, Dallapiccola B, Majerus PW, Valente EM, Gleeson JG. Mutations in INPP5E, encoding inositol polyphosphate-5-phosphatase E, link phosphatidyl inositol signaling to the ciliopathies. *Nat Genet*. 2009;41:1032-6. doi: 10.1038/ng.423
6. Ritter A, Roth S, Kreis NN, Friemel A, Hooch SC, Steglich Souto A, Eichbaum C, Neuhoff A, Chen Q, Solbach C, Louwen F, Yuan J. Primary cilia in trophoblastic cells: potential involvement in preeclampsia. *Hypertension*. 2020;76:1491-1505. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15433
7. Kulkarni SS, Griffin JN, Date PP, Liem KF Jr, Khokha MK. WDR5 stabilizes actin architecture to promote multiciliated cell formation. *Dev Cell*. 2018;46:595-610.e3. doi: 10.1016/j.devcel.2018.08.009
8. Nishimura Y, Kasahara K, Shiromizu T, Watanabe M, Inagaki M. Primary Cilia as Signaling Hubs in Health and Disease. *Adv Sci (Weinh)*. 2018;6(1):1801138. doi: 10.1002/advs.201801138
9. Broséus L, Vaiman D, Tost J, Martin CRS, Jacobi M, Schwartz JD, Béranger R, Slama R, Heude B, Lepeule J. Maternal blood pressure associates with placental DNA methylation both directly and through alterations in cell-type composition. *BMC Med*. 2022;20:397. doi: 10.1186/s12916-022-02610-y
10. Wilson SL, Leavey K, Cox BJ, Robinson WP. Mining DNA methylation alterations towards a classification of placental pathologies. *Hum Mol Genet*. 2018;27(1):135-146. doi: 10.1093/hmg/ddx391
11. Wang WJ, Huang R, Zheng T, Du Q, Yang MN, Xu YJ, Liu X, Tao MY, He H, Fang F, Li F, Fan JG, Zhang J, Briollais L, Ouyang F, Luo ZC. Genome-Wide Placental Gene Methylations in Gestational Diabetes Mellitus, Fetal Growth and Metabolic Health Biomarkers in Cord Blood. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:875180. doi: 10.3389/fendo.2022.875180
12. Qin M, Chen W, Hua L, Meng Y, Wang J, Li H, Yang R, Yan L, Qiao J. DNA methylation abnormalities induced by advanced maternal age in villi prime a high-risk state for spontaneous abortion. *Clin Epigenetics*. 2023;15(1):44. doi: 10.1186/s13148-023-01432-w
13. Binder AM, LaRocca J, Lesseur C, Marsit CJ, Michels KB. Epigenome-wide and transcriptome-wide analyses reveal gestational diabetes is associated with alterations in the human leukocyte antigen complex. *Clin Epigenetics*. 2015;7(1):79. doi: 10.1186/s13148-015-0116-y
14. Yang MN, Huang R, Zheng T, Dong Y, Wang WJ, Xu YJ, Mehra V, Zhou GD, Liu X, He H, Fang F, Li F, Fan JG, Zhang J, Ouyang F, Briollais L, Li J, Luo ZC; Shanghai Birth Cohort. Genome-wide placental DNA methylations in fetal overgrowth and associations with leptin, adiponectin and fetal growth factors. *Clin Epigenetics*. 2022;14(1):192. doi: 10.1186/s13148-022-01412-6
15. Matsumoto Y, Shinjo K, Mase S, Fukuyo M, Aoki K, Ozawa F, Yoshihara H, Goto S, Kitaori T, Ozaki Y, Takahashi S, Kaneda A, Sugiura-Ogasawara M, Kondo Y. Characteristic DNA methylation profiles of chorionic villi in recurrent miscarriage. *Sci Rep*. 2022;12(1):11673. doi: 10.1038/s41598-022-15656-y

**Информация об авторах:**

**Зуев Андрей Сергеевич**, м.н.с. лаборатории инструментальной геномики НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (Томск, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9474-9335>

E-mail: [andrew.zuev@medgenetics.ru](mailto:andrew.zuev@medgenetics.ru)

**Шевцов Даниил Геннадьевич**, лаборант-исследователь лаборатории инструментальной геномики НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (Томск, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9817-7669>

E-mail: [daniil.shevtsov@medgenetics.ru](mailto:daniil.shevtsov@medgenetics.ru)

**Васильева Оксана Юрьевна**, м.н.с. лаборатории инструментальной геномики НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (Томск, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5797-0014>

E-mail: [oksana.vasilyeva@medgenetics.ru](mailto:oksana.vasilyeva@medgenetics.ru)

**Деменева Виктория Вадимовна**, м.н.с. лаборатории инструментальной геномики НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (Томск, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5315-4914>

E-mail: [vika.demeneva@medgenetics.ru](mailto:vika.demeneva@medgenetics.ru)

**Саженова Елена Александровна**, канд. биол. наук, н.с. лаборатории инструментальной геномики НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (Томск, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3875-3932>

E-mail: [elena.sazhenova@medgenetics.ru](mailto:elena.sazhenova@medgenetics.ru)

**Толмачева Екатерина Николаевна**, канд. биол. наук, н.с. лаборатории инструментальной геномики НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (Томск, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6427-3276>

E-mail: [kate.tolmacheva@medgenetics.ru](mailto:kate.tolmacheva@medgenetics.ru)

**Никитина Татьяна Владимировна**, канд. биол. наук, н.с. лаборатории инструментальной геномики НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (Томск, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4230-6855>

E-mail: [t.nikitina@medgenetics.ru](mailto:t.nikitina@medgenetics.ru)

**Васильев Станислав Анатольевич**, д-р биол. наук, рук. лаборатории инструментальной геномики НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (Томск, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5301-070X>

E-mail: [stanislav.vasilyev@medgenetics.ru](mailto:stanislav.vasilyev@medgenetics.ru)

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**Information about the authors:**

**Andrew S. Zuev**, Junior Researcher of the Laboratory of Instrumental Genomics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9474-9335>

E-mail: [andrew.zuev@medgenetics.ru](mailto:andrew.zuev@medgenetics.ru)

**Daniil G. Shevtsov**, Research Laboratory Assistant of the Laboratory of Instrumental Genomics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9817-7669>

E-mail: [daniil.shevtsov@medgenetics.ru](mailto:daniil.shevtsov@medgenetics.ru)

**Oksana Yu. Vasilyeva**, Junior Researcher of the Laboratory of Instrumental Genomics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5797-0014>

E-mail: [oksana.vasilyeva@medgenetics.ru](mailto:oksana.vasilyeva@medgenetics.ru)

**Victoria V. Demeneva**, Junior Researcher of the Laboratory of Instrumental Genomics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5315-4914>

E-mail: [vika.demeneva@medgenetics.ru](mailto:vika.demeneva@medgenetics.ru)

**Elena A. Sazhenova**, Cand. Sci. (Biol.) of the Laboratory of Instrumental Genomics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3875-3932>

E-mail: [elena.sazhenova@medgenetics.ru](mailto:elena.sazhenova@medgenetics.ru)

**Ekaterina N. Tolmacheva**, Cand. Sci. (Biol.) of the Laboratory of Instrumental Genomics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6427-3276>

E-mail: [kate.tolmacheva@medgenetics.ru](mailto:kate.tolmacheva@medgenetics.ru)

**Tatiana V. Nikitina**, Cand. Sci. (Biol.) of the Laboratory of Instrumental Genomics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4230-6855>

E-mail: [t.nikitina@medgenetics.ru](mailto:t.nikitina@medgenetics.ru)

**Stanislav A. Vasilyev**, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Instrumental Genomics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5301-070X>

E-mail: [stanislav.vasilyev@medgenetics.ru](mailto:stanislav.vasilyev@medgenetics.ru)

***The Authors declare no conflict of interest.***

*Статья поступила в редакцию 10.10.2024;  
одобрена после рецензирования 25.10.2024; принята к публикации 03.03.2025.*

*The article was submitted 10.10.2024;  
approved after reviewing 25.10.2024; accepted for publication 03.03.2025.*