



Полиморфизм гена *EGF* материнского организма, связанный с развитием задержки роста плода

О.В. Головченко, И.В. Пономаренко, М.И. Чурносков✉

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

Аннотация

Цель. Изучить вовлеченность полиморфизма генов факторов роста и их рецепторов в формирование задержки роста плода (ЗРП).

Материалы и методы. В рамках данного проспективного сравнительного исследования у 196 беременных с ЗРП и 324 беременных контрольной группы выполнен генетический анализ 5 полиморфных локусов генов факторов роста и их рецепторов (rs4444903 *EGF*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR2*, rs6214 *IGF1*, rs1800469 *TGFβ1*). Для генотипирования однонуклеотидного полиморфизма использовался метод полимеразной цепной реакции. Оценка медико-биологических механизмов, лежащих в основе выявленных ассоциаций, проводилась с применением современных биоинформатических ресурсов: GTEportal (влияние на транскрипцию генов) и HaploReg (регуляторный потенциал).

Результаты. Аллельный вариант G rs4444903 гена *EGF* определяет повышенный риск возникновения ЗРП в рамках следующих генетических моделей: аллельной (отношение шансов – ОШ 1,28, 95% доверительный интервал – ДИ 1,00–1,65; $p_{\text{perm}}=0,033$), аддитивной (ОШ 1,33, 95% ДИ 1,02–1,75; $p_{\text{perm}}=0,039$) и доминантной (ОШ 1,62, 95% ДИ 1,06–2,47; $p_{\text{perm}}=0,031$). Полиморфизм rs4444903 гена *EGF* обладает существенным эпигенетическим потенциалом (в области промоторов, энхансеров, «открытого хроматина», белков – регуляторов транскрипции), детерминирует экспрессию генов *EGF* и *GARI* и альтернативный сплайсинг гена *GARI* в органах и тканях (плацента, головной мозг плода и взрослого организма и др.), являющихся значимыми для патофизиологии ЗРП.

Заключение. Показаны ассоциации rs4444903 гена *EGF* с формированием ЗРП.

Ключевые слова: задержка роста плода, однонуклеотидный полиморфизм, *EGF*, ассоциации

Для цитирования: Головченко О.В., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Полиморфизм гена *EGF* материнского организма, связанный с развитием задержки роста плода. Гинекология. 2021;23(6):554–558. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201232

ORIGINAL ARTICLE

Polymorphism of the maternal *EGF* gene is associated with the fetal growth retardation: a prospective comparative study

Oleg V. Golovchenko, Irina V. Ponomarenko, Mikhail I. Churnosov✉

Belgorod State University, Belgorod, Russia

Abstract

Aim. To study the involvement of polymorphism of growth factor genes and their receptors in the formation of fetal growth retardation (FGR).

Materials and methods. In this prospective comparative study, genetic analysis of five polymorphic loci of growth factor genes and their receptors (rs4444903 *EGF*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR2*, rs6214 *IGF1*, rs1800469 *TGFβ1*) was performed in 196 pregnant women with FGR and 324 pregnant women in the control group. For genotyping single-nucleotide polymorphism, the polymerase chain reaction method was used. The biomedical mechanisms underlying the identified associations were evaluated using modern bioinformatic resources: GTEportal (effect on gene transcription) and HaploReg (regulatory potential).

Results. The allelic variant G rs4444903 of the *EGF* gene determines an increased risk of FGR in the following genetic models: allelic (OR 1.28, 95% CI 1.00–1.65; $p_{\text{perm}}=0.033$), additive (OR 1.33, 95% CI 1.02–1.75; $p_{\text{perm}}=0.039$) and dominant (OR 1.62, 95% CI 1.06–2.47; $p_{\text{perm}}=0.031$). The polymorphism rs4444903 of the *EGF* gene has a significant epigenetic potential (in the field of promoters, enhancers, “open chromatin”, transcription regulatory proteins), determines the expression of the *EGF* and *GARI* genes and alternative splicing of the *GARI* gene in organs and tissues (placenta, fetal and adult brain, etc.), which are significant for the pathophysiology of FGR.

Conclusion. The associations rs4444903 of the *EGF* gene with the FGR are shown.

Keywords: fetal growth retardation, single-nucleotide polymorphism, *EGF*, association

For citation: Golovchenko OV, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Polymorphism of the maternal *EGF* gene is associated with the fetal growth retardation: a prospective comparative study. Gynecology. 2021;23(6):554–558. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201232

Введение

В структуре осложнений беременности значимое место занимает задержка роста плода (ЗРП) [1]. Недостижение антропометрических характеристик плода (роста и веса),

нормированных согласно сроку гестации показателей для соответствующего этноса и пола, свидетельствует о ЗРП [2]. Среди всех беременностей встречаемость ЗРП может достигать 8–10% [1]. ЗРП имеет неблагоприятные последствия как

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Чурносков Михаил Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. медико-биологических дисциплин Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0003-1254-6134

✉ Mikhail I. Churnosov – D. Sci. (Med.), Prof., Belgorod State University. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0003-1254-6134

Головченко Олег Васильевич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. E-mail: gol.doc@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8473-2601

Oleg V. Golovchenko – Cand. Sci. (Med.), Belgorod State University. E-mail: gol.doc@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8473-2601

Пономаренко Ирина Васильевна – д-р мед. наук, проф. каф. медико-биологических дисциплин Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0002-5652-0166

Irina V. Ponomarenko – D. Sci. (Med.), Belgorod State University. E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0002-5652-0166

для перинатального периода (повышает риски асфиксии, аспирации меконием, респираторного дистресс-синдрома и других заболеваний, а также смертности в этот период), так и для взрослого возраста (увеличивает риски возникновения сердечно-сосудистой патологии, метаболических расстройств, таких как сахарный диабет 2-го типа и др.) [3, 4].

ЗРП имеет гетерогенную природу и может являться результатом воздействия целого ряда различных факторов плацентарного (морфофункциональные и эпигенетические нарушения в плаценте и др.), плодного (генетически детерминированные дефекты) и материнского (заболевания сердца и сосудов, дефицит и дисбаланс питания, гипоксические воздействия, влияние токсических веществ и др.) происхождения [1]. В настоящее время не вызывает сомнений значимая роль наследственных факторов среди причин ЗРП, в том числе генетических факторов материнского организма [5, 6]. По современным данным, масса тела новорожденного на 40% связана с наследственными факторами [1]. Несмотря на важное практическое значение вопросов, связанных с пониманием роли конкретных генетических детерминант материнского организма, обуславливающих ЗРП (эти данные могут применяться для формирования среди женщин группы риска по возникновению данного осложнения беременности), количество исследований, направленных на поиск рисков для ЗРП генетических маркеров, в Российской Федерации весьма ограничено, что определяет актуальность данной работы.

Цель исследования – изучить вовлеченность полиморфизма генов факторов роста и их рецепторов в формирование ЗРП.

Материалы и методы

В рамках данного проспективного исследования выполнен сравнительный генетический анализ 196 беременных с ЗРП и 324 беременных контрольной группы. Показатели среднего возраста женщин с ЗРП ($26,63 \pm 4,41$ года) и женщин контрольной группы с физиологическим течением гестации ($26,17 \pm 4,98$ года) были сопоставимы ($p > 0,05$). Основанием для диагностики ЗРП являлось наличие несоответствия показателя расчетного веса плода (при отклонении более 10-го перцентиля) нормативному для данного возраста гестации [6]. Оценка антропометрических характеристик новорожденного использовалась для подтверждения наличия ЗРП. Выборки для исследования формировались в профильных отделениях перинатального центра ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» в период 2008–2015 гг.

Критерии включения: одноплодная беременность на сроке родоразрешения (37–40 нед), принадлежность к русскому этносу, родившиеся и проживающие в Центральном Черноземье России. Основанием для включения в основную группу было наличие у беременной изолированной ЗРП, контрольная группа была сформирована из беременных с физиологической гестацией. Критерии исключения: срок гестации < 37 нед и > 40 нед, многоплодная беременность, наличие другой патологии беременности (преэклампсия, аномалии прикрепления и расположения плаценты, наличие резус-конфликта), врожденные пороки развития у плода, доброкачественные пролиферативные заболевания матки (миома матки) и аномалии ее развития, тяжелая соматическая патология, отказ женщины от участия в настоящем исследовании.

Исследование выполнено по стандартам надлежащей клинической практики и в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Данная работа была одобрена

этическим комитетом медицинского института НИУ БелГУ (протокол №2 от 13.02.2008) и выполнялась при письменном информированном согласии всех обследованных женщин.

Обследование беременных выполнялось на сроке родоразрешения и включало: общеклинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, определение уровня белка в суточной моче. Выполнялись кардиотокография, ультразвуковое исследование плода, доплерометрия с оценкой кровотока в сосудах пуповины и матки. Для исследования использовался биохимический анализатор Architect c4000 (Abbott, США). Ультразвуковая фетометрия проводилась на ультразвуковом аппарате экспертного класса Toshiba XARIO SSA-660A (Toshiba, Япония). При диагностике ЗРП осуществлялась оценка различий между полученными фетометрическими показателями и номограммами F. Hadlock по методике, представленной ранее [2]. Соматометрия новорожденного проводилась стандартным методом.

В работе выполнено генотипирование 5 однонуклеотидных полиморфных локусов генов факторов роста и их рецепторов: rs4444903 *EGF*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR2*, rs6214 *IGF1*, rs1800469 *TGFβ1*, отобранных для исследования согласно их регуляторному потенциалу (использовался онлайн-ресурс HaploReg, версия программы 4.1, <http://compbio.mit.edu/HaploReg>) [7]. В качестве объекта для генетического исследования использовалась ДНК, полученная из венозной крови (образцы крови объемом 5 мл забирались из кубитальной вены в специальные этилендиаминтетраацетатсодержащие пробирки типа «Vacutainer»). Для выделения ДНК использовалась ранее представленная фенольно-хлороформная методика [8]. В работе использованы амплификатор CFX-96 Real-Time System (Bio-Rad, США), а также наборы реактивов для проведения полимеразной цепной реакции, произведенные для определения конкретных полиморфизмов ООО «ТестГен» (Ульяновск).

Проведено вычисление частотных характеристик генотипических и аллельных вариантов рассматриваемых полиморфизмов среди беременных с ЗРП и в контрольной группе, а также сопоставление выявленного распределения генотипических классов с ожидаемым согласно закону Харди-Вайнберга.

Ассоциативный анализ проводился методом логистической регрессии с коррекцией на множественные сравнения (выполнялся адаптивный пермутационный тест, позволяющий минимизировать ложноположительные результаты). С целью полного нивелирования влияния возраста женщин и их индекса массы тела (до беременности) на полученные нами результаты ассоциативного исследования данные медико-биологические характеристики как количественные переменные включались в генетический анализ в качестве кофакторов. После проведения пермутационного теста статистически значимым являлся уровень $p_{perm} < 0,05$. Характер ассоциации оценивался на основе показателя отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (ДИ) [9]. Вычисления были выполнены в программной среде PLINK (версия программы 2.050, размещена в свободном доступе: <http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>).

Оценка связи локусов с экспрессионной активностью генов проводилась по данным международного исследовательского консорциума GTEx Consortium, которые представлены в свободном доступе (<http://www.gtexportal.org/>), и ранее описанной методики: в качестве показателя связи локуса с транскрипционной активностью генов был использован коэффициент линейной регрессии (β), отражающий влияние альтернативного генетического варианта на

Таблица 1. Частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов факторов роста и их рецепторов у беременных с ЗРП и в контрольной группе

Table 1. Frequencies of alleles and genotypes of polymorphic loci of the factors growth and their receptors in pregnant women with fetal growth retardation and in the control group

Локус, ген	Генотип, минорный аллель	Частоты генетических вариантов, n		Генетические модели, ОШ (95% ДИ)			
		беременные сЗРП (n=196)	контроль (n=324)	аллельная	аддитивная	доминантная	рецессивная
rs4444903 <i>EGF</i>	A/A	0,217 (42)	0,306 (98)	1,28 (1,00–1,65); p=0,05	1,33 (1,02–1,75); p=0,04	1,62 (1,06–2,47); p=0,03	1,28 (0,80–2,02); p=0,30
	A/G	0,576 (111)	0,522 (167)				
	G/G	0,207 (40)	0,172 (55)				
	Минорный аллель G	0,495	0,433				
rs833061 <i>VEGFA</i>	C/C	0,301 (58)	0,281 (91)	0,93 (0,72–1,20); p=0,57	0,90 (0,70–1,17); p=0,44	0,88 (0,59–1,30); p=0,51	0,87 (0,56–1,36); p=0,54
	C/T	0,497 (96)	0,500 (162)				
	T/T	0,202 (39)	0,219 (71)				
	Минорный аллель T	0,451	0,469				
rs2981582 <i>FGFR2</i>	C/C	0,432 (82)	0,411 (132)	0,94 (0,72–1,22); p=0,64	0,94 (0,72–1,23); p=0,65	0,90 (0,62–1,30); p=0,57	0,98 (0,57–1,66); p=0,93
	C/T	0,437 (83)	0,449 (144)				
	T/T	0,131 (25)	0,140 (45)				
	Минорный аллель T	0,350	0,365				
rs6214 <i>IGF1</i>	G/G	0,349 (58)	0,417 (100)	1,28 (0,96–1,71); p=0,09	1,28 (0,95–1,72); p=0,11	1,34 (0,88–2,03); p=0,17	1,43 (0,80–2,58); p=0,23
	G/A	0,488 (81)	0,471 (113)				
	A/A	0,163 (27)	0,112 (27)				
	Минорный аллель A	0,407	0,348				
rs1800469 <i>TGFβ1</i>	C/C	0,396 (76)	0,448 (143)	1,12 (0,86–1,46); p=0,40	1,17 (0,90–1,52); p=0,24	1,31 (0,91–1,90); p=0,15	1,08 (0,64–1,83); p=0,78
	C/T	0,463 (89)	0,411 (131)				
	T/T	0,141 (27)	0,141 (45)				
	Минорный аллель T	0,372	0,346				

Примечание. Результаты получены методом логистической регрессии с коррекцией на кофакторы (возраст и индекс массы тела женщины до беременности); жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

изменение (повышение или уменьшение) нормализованного показателя генной экспрессии [10, 11]. Регуляторный (эпигенетический) потенциал локусов был оценен по данным интегрированного с ранее полученными результатами крупных международных проектов по функциональной геномике Roadmap Epigenomics и ENCODE биоинформатического ресурса HaploReg (версия программного обеспечения 4.1), который в онлайн-варианте доступен для пользователей (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>).

Результаты и обсуждение

При сопоставлении выявленного распределения генотипических классов по 5 рассматриваемым полиморфизмам: rs4444903 *EGF*, rs833061 *VEGFA*, rs2981582 *FGFR2*, rs6214 *IGF1*, rs1800469 *TGFβ1* с ожидаемым согласно закону Харди-Вайнберга установлено их соответствие ($p > 0,05$).

Определено, что у беременных с ЗРП аллель G rs4444903 гена *EGF* встречается в 1,14 раза чаще, чем у беременных с физиологическим течением гестации ($p=0,035$, $p_{perm}=0,033$; реализовано 605 пермутационных процедур), и является рисковым фактором для данного осложнения беременности (ОШ 1,28, 95% ДИ 1,00–1,65); табл. 1. Полученные нами материалы указывают на связь с возникновением ЗРП аллельного варианта G rs4444903 гена *EGF* в рамках генетических моделей взаимодействия аллелей: аддитивной ($p=0,038$, $p_{perm}=0,039$; осуществлено 512 пермутационных процедур)

и доминантной ($p=0,026$, $p_{perm}=0,031$; проведено 655 пермутационных процедур). Данный генетический вариант повышает риск развития ЗРП (ОШ 1,33, 95% ДИ 1,02–1,75 и ОШ 1,62, 95% ДИ 1,06–2,47 соответственно); см. табл. 1.

Выполненная оценка эпигенетических эффектов rs4444903, занимающего позицию в области 5'-UTR участка гена *EGF*, показала его выраженную функциональную роль в организме: данный локус расположен в области модификаций белков-гистонов, которые маркируют промоторы (в более чем 20 разных органах и тканях) и энхансеры (в более чем 10 разных органах и тканях), регион функционально активного «открытого хроматина» (в 9 тканях) и мест взаимодействия ДНК с 3 белками – регуляторами транскрипции (CJUN, MAFK, POL2). Интересными представляются факты, указывающие на выраженные эпигенетические эффекты данного локуса в таких значимых для развития ЗРП структурах, как клетки – предшественники зародышевых листков – мезо-, энто- и эктодермы (hESC Derived CD56+ Mesoderm Cultured Cells, hESC Derived CD184+ Endoderm Cultured Cells, hESC Derived CD56+ Ectoderm Cultured Cells), предшественники трофобласта (H1 BMP4 Derived Trophoblast Cultured Cells), мезенхимальных стволовых клеток (H1 Derived Mesenchymal Stem Cells), прогениторных нервных клеток (H1 и H9 Derived Neuronal progenitor Cultured Cells) и др. Также rs4444903 демонстрирует значимый регуляторный потенциал в разных органах плода (головной мозг, мышечная ткань, надпочечники и др.), взрослого организма (разные отделы головного

мозга, жировая ткань, скелетная мускулатура, яичники и др.) и провизорных органах (амнион, плацента), вовлеченных в патофизиологию ЗПП.

Материалы международного консорциума GTEx Consortium указывают на значимое влияние рассматриваемого нами локуса rs4444903 *EGF* на транскрипционную активность генов *EGF* и *GAR1* в разных органах, тканях и морфологических структурах организма. При этом аллельный вариант G rs4444903 *EGF* ассоциирован с более высоким уровнем экспрессии гена *EGF* в гипофизе головного мозга ($\beta=0,65$; $p=1,80E-22$ при $p_{FDR}\leq 0,05$), периферической крови ($\beta=0,095$; $p=0,00011$ при $p_{FDR}\leq 0,05$), культуре клеток фибробластов ($\beta=0,20$; $p=0,000051$ при $p_{FDR}\leq 0,05$), скелетной мускулатуре ($\beta=0,13$; $p=0,000035$ при $p_{FDR}\leq 0,05$) и нервах ($\beta=0,22$; $p=9,5E-06$ при $p_{FDR}\leq 0,05$). Наряду с этим данный генетический вариант определяет пониженную транскрипционную активность гена *GAR1* в базальных ганглиях головного мозга ($\beta=-0,27$; $p=0,000018$ при $p_{FDR}\leq 0,05$) и артериях ($\beta=-0,14$; $p=0,000021$ при $p_{FDR}\leq 0,05$). Также в базе данных указанного международного консорциума имеется информация о связи локуса rs4444903 *EGF* с показателем альтернативного сплайсинга гена *GAR1* (ID интрона 109815804:109817936:clu_43835): аллель G rs4444903 ассоциирован с повышенным значением альтернативного сплайсинга ($\beta=0,21$; $p=0,000014$ при $p_{FDR}\leq 0,05$).

Итак, локус rs4444903 гена *EGF*, ассоциированный с развитием ЗПП, согласно полученным нами данным, обладает существенными эпигенетическими эффектами и детерминирует экспрессию генов *EGF* и *GAR1* и альтернативный сплайсинг гена *GAR1*. Следует отметить, что аллельный вариант G rs4444903, являющийся рискованным для ЗПП (ОШ 1,28–1,62), связан с повышенной транскрипционной активностью гена *EGF*, низкой экспрессией гена *GAR1* и более высоким уровнем альтернативного сплайсинга интронных участков гена *GAR1*. Примечателен тот факт, что rs4444903 гена *EGF* проявляет свои функциональные эффекты в органах и тканях (плацента, головной мозг плода и взрослого организма и др.), являющихся значимыми для патофизиологии ЗПП.

Материалы, представленные в онлайн-базе GeneCards: The Human Gene Database (интернет-ресурс свободного доступа <http://www.genecards.org/>), свидетельствуют о том, что ген *EGF* (хромосомная локализация 4q25, HGNC ID: 3229) относится к суперсемейству генов эпидермальных факторов роста, а из кодируемого им препропротеина вследствие протеолитической трансформации образуется пептид – эпидермальный фактор роста (состоит из 53 аминокислот и имеет молекулярную массу 6,0 kD, OMIM 131530). Этот белок действует как мощный митогенный фактор, который играет важную роль в росте, пролиферации и дифференцировке многочисленных типов клеток (эктодермального и мезодермального происхождения). Биологические эффекты эпидермального фактора роста реализуются за счет его связывания со своим специфическим рецептором (рецептор эпидермального фактора роста, *EGFR*), расположенным на клеточной мембране [12]. Для гена *EGF* характерен альтернативный сплайсинг, результатом которого является образование множественных вариантов транскрипта, обуславливающих плейотропные эффекты данного гена в организме.

О важной роли гена *EGF* в процессах роста и развития организма свидетельствуют результаты исследований, проведенных R. Wong и соавт. [13] на модели трансгенных мышей, сверхэкспрессирующих активную форму человеческого *EGF*. Согласно полученным авторами данным трансгенные мыши демонстрировали замедленный рост, а взрослые особи

были стерильны. В последующей работе S. Chan и соавт. [14] определили, что эти эффекты были обусловлены снижением содержания связывающего белка 3 сывороточного инсулиноподобного фактора роста (IGFBP3; OMIM 146732). Авторы показали, что задержка роста была связана с изменением развития хондроцитов в ростовой пластинке, при этом остеобласты накапливались в эндосте и надкостнице.

Связь изучаемого нами полиморфизма rs4444903 с уровнем транскрипции гена *EGF* была ранее показана в работе M. Shahbazi и соавт. [15]. В данной работе на основе изучения выборки из более чем 200 представителей популяции Европы показано, что клеточные линии индивидуумов, гомозиготных по аллелю A rs4444903, отличаются более низкой продукцией эпидермального фактора роста в сравнении с клеточной популяцией индивидуумов, гомозиготных по аллелю G rs4444903 или гетерозиготных по данному локусу (генотип AG). Следует отметить, что наши результаты, полученные *in silico* и свидетельствующие о связи аллельного варианта G rs4444903 (рискованный фактор для ЗПП – ОШ 1,28–1,62) с повышенной транскрипционной активностью гена *EGF* в разных органах и тканях организма (периферическая кровь, культура клеток фибробластов, скелетная мускулатура и др.), полностью согласуются с данными указанной работы [15].

Как митогенный фактор роста *EGF* играет важную роль в развитии эмбриона уже с момента предимплантации [16, 17]. Показано, что *EGF* способствует предимплантационному росту эмбрионов, а также инвазии трофобластов и постимплантационному росту эмбрионов [16]. В исследовании развития эмбрионов свиней, оплодотворенных *in vitro* (экстракорпоральное оплодотворение), скорость образования бластоцист на стадии 2 клеток или морулы напрямую зависела от концентрации *EGF* [16]. Введение *EGF* значительно увеличивало скорость образования бластоцисты, общее количество клеток в бластоцисте, а также экспрессию белка *EGFR* в клонированных эмбрионах мышей, и эти эффекты усиливались при сочетании *EGF* и трансформирующего фактора роста α [17]. У беременных мышей снижение материнского *EGF* приводит к ограничению роста эмбрионов [14]. Таким образом, литературные данные указывают на важную синергическую роль *EGF* вместе с другими факторами роста в эмбриональном развитии.

Следует отметить, что медицинское значение полиморфизма rs4444903 гена *EGF* активно изучается различными научными коллективами: в базе данных PubMed Central (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>) представлено более 120 работ по данной тематике, причем подавляющее большинство этих исследований посвящено рассмотрению связи данного локуса с различными злокачественными новообразованиями (рак желудка, пищевода, печени, легких, мочевого пузыря, колоректальный рак и др.). Исследований, направленных на изучение вовлеченности локуса rs4444903 гена *EGF* в формирование осложнений, в доступной литературе мы не обнаружили, что свидетельствует о приоритете полученных в настоящей работе материалов, демонстрирующих ассоциации rs4444903 гена *EGF* с формированием ЗПП у населения России. Результаты этой работы дополняют полученные в предыдущих исследованиях сведения о значимом вкладе генетических детерминант в формирование как начального этапа (менархе) репродуктивного периода женщины [10], так и доброкачественных пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы [11, 18–20] у населения Центрального Черноземья Российской Федерации данными о молекулярно-генетических факторах осложнений беременности у женщин этого региона.

Заключение

Аллельный вариант G rs4444903 гена *EGF* является рисковым для ЗРП (ОШ 1,28–1,62). Данный локус обладает значимым эпигенетическим потенциалом и связан с транскрипционной активностью генов *EGF* и *GARI* и уровнем альтернативного сплайсинга интронных участков гена *GARI*. Однонуклеотидный полиморфизм rs4444903 гена *EGF* проявляет свои функциональные эффекты в органах и тканях (плацента, головной мозг плода и взрослого организма и др.), являющихся значимыми для патофизиологии ЗРП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Devaskar SU, Chu A. Intrauterine growth restriction: hungry for an answer. *Physiology (Bethesda)*. 2016;31(2):131–46. DOI:10.1152/physiol.00033.2015
- Reshetnikov E, Zarudskaya O, Polonikov A, et al. Genetic markers for inherited thrombophilia are associated with fetal growth retardation in the population of Central Russia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(7):1139–44. DOI:10.1111/jog.13329
- Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016;10:67–83. DOI:10.4137/CMPed.S40070
- Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, et al. Neonatal morbidities of fetal growth restriction: pathophysiology and impact. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:55. DOI:10.3389/fendo.2019.00055
- Ефремова О.А. Изучение ассоциации полиморфных локусов генов фолатного цикла с развитием синдрома задержки роста плода 2–3 степени. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020;6(1):37–50 [Efremova OA. The study of the association of polymorphic loci of the folate cycle genes with the development of the 2–3-degree fetal growth restriction syndrome. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(1):37–50 (in Russian)]. DOI:10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-4
- Golovchenko O, Abramova M, Ponomarenko I, et al. Functionally significant polymorphisms of *ESR1* and *PGR* and risk of intrauterine growth restriction in population of Central Russia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;253:52–7. DOI:10.1016/j.ejogrb.2020.07.045
- Reshetnikov E, Ponomarenko I, Golovchenko O, et al. The VNTR polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and blood pressure in women at the end of pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(3):390–5. DOI:10.1016/j.tjog.2018.11.035
- Reshetnikov EA, Akulova LY, Dobrodomova IS, et al. The insertion-deletion polymorphism of the *ACE* gene is associated with increased blood pressure in women at the end of pregnancy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16(3):623–32. DOI:10.1177/1470320313501217
- Litovkina O, Nekipelova E, Dvornyk V, et al. Genes involved in the regulation of vascular homeostasis determine renal survival rate in patients with chronic glomerulonephritis. *Gene*. 2014;546(1):112–6. DOI:10.1016/j.gene.2014.04.020
- Пonomarenko И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В., Чурносков М.И. Полиморфный локус rs314276 гена *LIN28B* ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. *Акушерство и гинекология*. 2019;2:98–104 [Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, Churnosov MI. The polymorphic locus rs314276 of the *LIN28B* gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;2:98–104 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.2.98-104
- Пonomarenko И.В., Полоников А.В., Чурносков М.И. Полиморфные локусы гена *LHCGR*, ассоциированные с развитием миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2018;10:86–91 [Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic *LHCGR* gene loci associated with the development of uterine fibroids. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;10:86–91 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.10.86-91
- Zeng F, Harris RC. Epidermal growth factor, from gene organization to bedside. *Semin Cell Dev Biol*. 2014;28:2–11. DOI:10.1016/j.semcdb.2014.01.011
- Wong RW, Kwan RW, Mak PH, et al. Overexpression of epidermal growth factor induced hypospermatogenesis in transgenic mice. *J Biol Chem*. 2000;275:18297–301.
- Chan SY, Wong RW. Expression of epidermal growth factor in transgenic mice causes growth retardation. *J Biol Chem*. 2000;275:38693–8.
- Shahbazi M, Pravica V, Nasreen N, et al. Association between functional polymorphism in *EGF* gene and malignant melanoma. *Lancet*. 2002;359:397–401.
- Wei Z, Park KW, Day BN, Prather RS. Effect of epidermal growth factor on preimplantation development and its receptor expression in porcine embryos. *Mol Reprod Dev*. 2001;60:457–62.
- Dadi TD, Li MW, Lloyd KC. EGF and TGF- α supplementation enhances development of cloned mouse embryos. *Cloning Stem Cells*. 2007;9:315–26.
- Krivoshei IV, Altuchova OB, Polonikov AV, Churnosov MI. Bioinformatic Analysis of the Liability to the Hyperplastic Processes of the Uterus. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2015;6(5):1563–6.
- Churnosov MI, Altuchova OB, Demakova NA, et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2014;5(6):1344–7.
- Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, et al. Genetic Factors of Hysteromyoma. *Res J Med Sci*. 2015;9(4):182–5. DOI:10.36478/rjmsci.2015.182.185

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021