

Полиморфизм rs5918 гена *ITGB3* повышает риск развития преэклампсии у беременных с задержкой роста плода

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

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

Аннотация

Цель. Оценить связь полиморфных локусов rs5918 *ITGB3*, rs1126643 *ITGA2* и rs5985 *F13A1* с риском развития преэклампсии (ПЭ) у беременных с задержкой роста плода (ЗРП).

Материалы и методы. Группа для исследования включала 272 беременных, из которых 76 – с сочетанием ПЭ и ЗРП и 196 – с ЗРП. В исследуемых группах проведено генетическое тестирование трех полиморфных локусов генов-кандидатов наследственных тромбофилий (rs5918 *ITGB3*, rs1126643 *ITGA2* и rs5985 *F13A1*). Результаты. Генетический вариант rs5918 гена *ITGB3* связан с развитием ПЭ у беременных с ЗРП: аллель С rs5918 *ITGB3* в 1,8 раза повышает риск формирования этого осложнения беременности (ОШ 1,76–1,77, $p \leq 0,036$, $p_{\text{рем}} \leq 0,038$). Полиморфизм rs5918 определяет повышение аффинности мотивов ДНК к семи факторам транскрипции (BDP1, ELF1, IRF, NRSE, Pax-5, Sp1 и Zfx), является миссенс-мутацией и обуславливает аминокислотную замену Leu59Pro в $\beta 3$ -субъединице интегрин, разнонаправленно связан с экспрессией пяти генов (*EFCAB13*, *TBKBP1*, *NPEPPS*, *MRPL45P2*, *THCAT158*) и альтернативным сплайсингом двух генов (*EFCAB13*, *MRPL45P2*), расположен в области функционально значимых регионов ДНК (промоторы и энхансеры) в патогенетически значимых для формирования ПЭ и ЗРП культурах клеток и органах.

Заключение. Полиморфизм rs5918 гена *ITGB3* повышает риск развития ПЭ у беременных с ЗРП.

Ключевые слова: преэклампсия, задержка роста плода, полиморфизм, *ITGB3*, ассоциации.

Для цитирования: Головченко О.В., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Полиморфизм rs5918 гена *ITGB3* повышает риск развития преэклампсии у беременных с задержкой роста плода. Гинекология. 2021; 23 (4): 330–334. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.200863

ORIGINAL ARTICLE

rs5918 polymorphism in the *ITGB3* gene increases the risk for preeclampsia in pregnant women with fetal growth retardation

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

Belgorod State University, Belgorod, Russia

Abstract

Aim. To assess the relationship of rs5918 *ITGB3*, rs1126643 *ITGA2* and rs5985 *F13A1* polymorphic loci with the risk for preeclampsia (PE) in pregnant women with fetal growth retardation (FGR).

Materials and methods. The study included 272 pregnant women, of which 76 had a combination of PE and FGR and 196 had FGR. In the studied groups, genetic testing was carried out for three polymorphic loci of candidate genes for hereditary thrombophilia (rs5918 *ITGB3*, rs1126643 *ITGA2*, and rs5985 *F13A1*).

Results. The rs5918 genetic variant in the *ITGB3* gene is associated with the development of PE in pregnant women with FGR: C allele of rs5918 *ITGB3* increases the risk for this complication of pregnancy by 1.8 times (OR 1.76–1.77, $p \leq 0,036$, $p_{\text{рем}} \leq 0,038$). The rs5918 polymorphism determines an increase in the affinity of DNA motifs for seven transcription factors (BDP1, ELF1, IRF, NRSE, Pax-5, Sp1, and Zfx), is a missense mutation and causes the Leu59Pro amino acid substitution in the $\beta 3$ subunit of integrin, is multidirectionally associated with the expression of five genes (*EFCAB13*, *TBKBP1*, *NPEPPS*, *MRPL45P2*, *THCAT158*) and alternative splicing of two genes (*EFCAB13*, *MRPL45P2*), is located in the region of functionally important DNA regions (promoters and enhancers) in cell cultures and organs which are pathogenetically important for the formation of PE and FGR.

Conclusion. The rs5918 polymorphism in the *ITGB3* gene increases the risk for PE in pregnant women with FGR.

Keywords: preeclampsia, fetal growth retardation, polymorphism, *ITGB3*, associations.

For citation: Golovchenko OV, Ponomarenko IV, Churnosov MI. rs5918 polymorphism in the *ITGB3* gene increases the risk for preeclampsia in pregnant women with fetal growth retardation. Gynecology. 2021; 23 (4): 330–334. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.200863

Введение

Одними из наиболее распространенных и тяжелых ос-

ложнений беременности, негативно влияющих на состояние плода, новорожденного и самой беременной, являются преэклампсия (ПЭ) и задержка роста плода (ЗРП). Согласно ли-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Чурносков Михаил Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. медико-биологических дисциплин мед. ин-та ФГАОУ ВО БГНИУ. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0003-1254-6134

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

Пonomarenko Ирина Васильевна – д-р мед. наук, проф. каф. медико-биологических дисциплин мед. ин-та ФГАОУ ВО БГНИУ. E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0002-5652-0166

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

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

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

тературным данным, ПЭ регистрируется у 3–8% беременных и служит одной из наиболее частых причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1]. По данным отдельных авторов, ЗРП может выявляться у 10% беременных и обуславливать повышенные риски перинатальной заболеваемости и смертности [2]. Нередко ПЭ сочетается с ЗРП, и в основе этого лежит ряд общих механизмов развития этих осложнений беременности: нарушение развития плаценты, приводящее к неполному ремоделированию спиральных артерий и уменьшению маточно-плацентарного кровотока, тромбофилические состояния и др. [1–3]

К настоящему времени не вызывает сомнений вовлеченность в формирование как ПЭ, так и ЗРП генетических факторов [4–8], среди которых важная роль отводится наследственным тромбофилиям [9, 10]. Литературные материалы о роли генетических детерминант наследственных тромбофилий в возникновении осложнений беременности неоднозначны. Имеются работы, в которых продемонстрирована ассоциация полиморфных вариантов наследственных тромбофилий с развитием осложнений беременности [9, 10], тогда как в других работах достоверных связей не установлено [11]. Это определяет необходимость дальнейших исследований роли полиморфизма генов наследственных тромбофилий в возникновении разных осложнений беременности и их последующее внедрение в практическую медицину с целью формирования среди женщин на прегравидарном этапе групп риска и проведения именно в этих группах комплекса профилактических мероприятий.

Цель исследования – оценить связь полиморфных локусов rs5918 *ITGB3*, rs1126643 *ITGA2* и rs5985 *F13A1* с риском развития ПЭ у беременных с ЗРП.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе перинатального центра ОКБ Святителя Иоасафа (Белгород) в 2008–2015 гг. Группа для исследования включала 272 беременных, из которых 76 – с сочетанием ПЭ и ЗРП (средний возраст – 27,39±5,22 года, индекс массы тела женщины до беременности – 24,63±5,59) и 196 – с ЗРП (26,63±4,41 года, индекс массы тела женщины до беременности – 22,68±3,39). При диагностике ПЭ учитывалось наличие артериальной гипертензии, протеинурии и генерализованных отеков. Несоответствие расчетной массы тела плода (ниже 10-го перцентиля для рассматриваемого гестационного возраста) являлось основанием для постановки диагноза ЗРП. На проведение исследования получено разрешение этического комитета медицинского факультета НИУ БелГУ. При включении в исследование женщина давала информированное согласие.

В группу для исследования включались женщины на сроке беременности 37–40 нед, русского этноса, родившиеся и проживающие в Центральном Черноземье РФ, не имеющие родственных связей и давшие согласие на участие в исследовании. Из исследования исключались женщины на сроке беременности <37 и >40 нед, с многоплодной беременностью, нерусской национальности, родившиеся и проживающие вне Центрального Черноземья РФ, имеющие другую патологию беременности (изолированную форму ПЭ, аномалии прикрепления и расположения плаценты, врожденный порок развития плода) и тяжелую соматическую патологию (сахарный диабет и др.), отказавшиеся от участия в исследовании.

В изучаемых группах беременных выполнен молекулярно-генетический анализ трех однонуклеотидных полиморфизмов генов (SNPs) наследственных тромбофилий (rs5918 *ITGB3*, rs1126643 *ITGA2*, rs5985 *F13A1*), отобранных для

исследования в соответствии с их значимым регуляторным потенциалом (оценивался в биоинформатической онлайн-базе данных HaploReg, представленной на электронном ресурсе <http://compbio.mit.edu/HaploReg>). Методики выделения ДНК и генотипирования SNPs представлены нами ранее [12].

Для оценки ассоциаций, изучаемых SNPs с развитием ПЭ на фоне ЗРП, проведен расчет показателей отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительного интервала (95% ДИ). Вычисления выполнялись методом логистической регрессии в статистическом пакете программы PLINK (размещен на электронном ресурсе <http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>) согласно четырем генетическим моделям (аллельная, аддитивная, рецессивная, доминантная), с введением поправки на ковариаты (возраст и индекс массы тела женщины до беременности) и множественные сравнения (применялся адаптивный пермутационный тест). В качестве статистически значимого уровня использовали значение $p_{\text{perm}} < 0,05$.

Для полиморфизма rs5918 *ITGB3*, ассоциированного с ПЭ на фоне ЗРП, рассмотрены его связи с несинонимическими заменами (использовались программы PolyPhen-2 – Polymorphism Phenotyping v2 и SIFT – Sorting Intolerant From Tolerant, представленные на электронных ресурсах <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/index.shtml> и <http://sift.jcvi.org/> соответственно), эпигенетическими эффектами (применялась биоинформатическая онлайн-база данных HaploReg), экспрессией и альтернативным сплайсингом генов (на основе материалов международного проекта GTEx portal, размещенных в онлайн-доступе на электронном ресурсе <http://www.gtexportal.org/>) по ранее представленным методикам [13, 14].

Результаты и обсуждение

Проведенная оценка наблюдаемого и ожидаемого распределения генотипов (оценивалось равновесие Харди–Вайнберга) по трем изученным полиморфизмам – rs1126643 *ITGA2*, rs5918 *ITGB3* и rs5985 *F13A1* – показала их соответствие ($p_{\text{HWE}} > 0,05$). Выявлена вовлеченность в развитие ПЭ на фоне ЗРП полиморфизма rs5918 *ITGB3* (табл. 1): данный locus был ассоциирован с формированием этого осложнения беременности согласно аллельной (ОШ=1,76, 95% ДИ 1,06–2,93, $p=0,028$, $p_{\text{perm}}=0,038$, выполнено 524 пермутации) и аддитивной (ОШ=1,77, 95% ДИ 1,04–3,01, $p=0,036$, $p_{\text{perm}}=0,037$, выполнено 538 пермутаций) генетическим моделям.

Таким образом, можно заключить, что аллельный вариант С полиморфного локуса rs5918 гена *ITGB3* является фактором риска развития ПЭ у беременных с ЗРП. Данный генетический вариант повышает риск развития этого осложнения беременности более чем в 1,8 раза.

Анализ функциональных эффектов полиморфизма rs5918 *ITGB3* показал, что данный генетический вариант является миссенс-мутацией: замена тимина на цитозин в 176-й позиции транскрипта гена $\beta 3$ -субъединицы интегрин приводит к замене в 59-м положении кодируемого им полипептида аминокислоты лейцин на аминокислоту пролин (Leu59Pro). Данная несинонимическая замена характеризуется предикторными потенциалами BENIGN (PolyPhen-2 score=0,003) и TOLERATED (SIFT score=0,28).

Однонуклеотидный полиморфный locus rs5918 *ITGB3* входит в состав сайтов взаимодействия с семьей транскрипционными факторами (ТФ): BDP1, ELF1, IRF, NRSE, Pax-5, Sp1 и Zfx. Нами выполнена оценка влияния разных аллелей rs5918 на аффинность к обозначенным ТФ. В результате этого установлены следующие показатели, харак-

Таблица 1. Распределение аллелей и генотипов полиморфных локусов rs5918 *ITGB3*, rs5985 *F13A1* и rs1126643 *ITGA2* у беременных с ПЭ в сочетании с ЗРП и беременных с ЗРП**Table 1. Distribution of alleles and genotypes of rs5918 *ITGB3*, rs5985 *F13A1* and rs1126643 *ITGA2* polymorphic loci in pregnant women with PE in combination with FGR and pregnant women with FGR**

Локусы	Аллели, генотипы, генетические модели	ПЭ и ЗРП (n=76), абс. (%)	ЗРП (n=196), абс. (%)
rs5918 <i>ITGB3</i>	T/T	49 (65,33)	148 (77,08)
	T/C	23 (30,67)	42 (21,88)
	C/C	3 (4,00)	2 (1,04)
	Минорный аллель С	19,33	11,98
	T vs C (a)	ОШ=1,76, 95% ДИ 1,06–2,93, p=0,028	
	T/T vs T/C vs C/C (б)	ОШ=1,77, 95% ДИ 1,04–3,01, p=0,036	
	T/T vs T/C+C/C (в)	ОШ=1,77, 95% ДИ 0,97–3,23, p=0,060	
T/T+T/C vs C/C (r)	ОШ=3,85, 95% ДИ 0,61–24,27, p=0,152		
rs5985 <i>F13A1</i>	G/G	40 (53,33)	100 (51,55)
	G/T	29 (38,67)	72 (37,11)
	T/T	6 (8,00)	22 (11,34)
	Минорный аллель Т	27,33	29,90
	G vs T (a)	ОШ=0,88, 95% ДИ 0,58–1,34, p=0,558	
	G/G vs G/T vs T/T (б)	ОШ=0,89, 95% ДИ 0,59–1,34, p=0,586	
	G/G vs G/T+T/T (в)	ОШ=0,95, 95% ДИ 0,55–1,64, p=0,859	
G/G+G/T vs T/T (r)	ОШ=0,64, 95% ДИ 0,24–1,68, p=0,367		
rs1126643 <i>ITGA2</i>	C/C	21 (28,00)	70 (35,90)
	C/T	40 (53,33)	90 (46,15)
	T/T	14 (18,67)	35 (17,95)
	Минорный аллель Т	45,33	41,03
	C vs T (a)	ОШ=1,19, 95% ДИ 0,81–1,74, p=0,364	
	C/C vs C/T vs T/T (б)	ОШ=1,13, 95% ДИ 0,76–1,66, p=0,543	
	C/C vs C/T+T/T (в)	ОШ=1,30, 95% ДИ 0,72–2,36, p=0,382	
C/C+C/T vs T/T (r)	ОШ=1,02, 95% ДИ 0,50–2,05, p=0,967		

Примечание: p – уровень значимости; жирным шрифтом выделены значимые различия. Показатели ассоциации получены методом логистической регрессии с коррекцией на ковариаты (возраст и индекс массы тела). Рассмотрены четыре генетические модели: а – аллельная, б – аддитивная, в – доминантная, г – рецессивная.

теризующие различия в LOD scores между аллельными вариантами С и Т rs5918: 5,6 для BDP1; 2,9 для ELF1; 1,1 для IRF; 3,3 для NRSF; 9,4 для Рах-5; 3,2 для Sp1 и 1,8 для Zfx. Полученные материалы указывают на то, что аллель С rs5918 *ITGB3*, связанный, согласно нашим данным, с повышенным риском развития ПЭ у беременных с ЗРП, обуславливает повышение «чувствительности» мотивов ДНК ко всем семи рассматриваемым ТФ. Нуклеотидная замена Т>С (rs5918) приводит к наиболее выраженному возрастанию аффинности мотивов ДНК к факторам транскрипции Рах-5 и BDP1 (для этих ТФ показатели различий в LOD scores между аллелями С и Т максимальные – 9,4 и 5,6 соответственно).

В настоящей работе установлено, что rs5918 *ITGB3* расположен в функционально значимых регионах ДНК в разных патогенетически значимых для формирования осложнений беременности культурах клеток и органах: культуре клеток-предшественников нейроцитов («активные» промоторы), культуре клеток трофобласта («активные» энхансеры), Т-хелперах периферической крови («активные» промоторы), мезенхимальных стволовых клетках (энхансеры), предшественниках адипоцитов (энхансеры) и др.

Материалы биоинформатического ресурса GTEх portal указывают на связь однонуклеотидного полиморфного локуса rs5918 с экспрессией и альтернативным сплайсингом ряда генов (*EFCAB13*, *TBKBP1*, *NPEPPS*, *MRPL45P2*, *THCAT158*) в органах и тканях, вовлеченных в развитие

ПЭ и ЗРП. Так, rs5918 ассоциирован с транскрипцией генов *EFCAB13* (для аллеля С $\beta=-0,58$, $p=9,4 \times 10^{-8}$, $p_{FDR} \leq 0,05$) в матке, ($\beta=0,12$, $p=0,000019$, $p_{FDR} \leq 0,05$) в периферической крови, *TBKBP1* ($\beta=0,16$, $p=0,000075$, $p_{FDR} \leq 0,05$) и ($\beta=0,13$, $p=0,00018$, $p_{FDR} \leq 0,05$) в висцеральной жировой ткани ($\beta=-0,32$, $p=8,7 \times 10^{-8}$, $p_{FDR} \leq 0,05$) и культуре клеток фибробластов ($\beta=0,27$, $p=3,0 \times 10^{-7}$, $p_{FDR} \leq 0,05$) и ($\beta=0,13$, $p=0,00018$, $p_{FDR} \leq 0,05$), *EFCAB13* ($\beta=-0,26$, $p=2,0 \times 10^{-7}$, $p_{FDR} \leq 0,05$) в подкожной жировой клетчатке, *MRPL45P2* ($\beta=0,19$, $p=0,00044$, $p_{FDR} \leq 0,05$) и *THCAT158* ($\beta=-0,18$, $p=0,00046$, $p_{FDR} \leq 0,05$) в щитовидной железе, *MRPL45P2* ($\beta=-0,31$, $p=1,8 \times 10^{-7}$, $p_{FDR} \leq 0,05$) и *EFCAB13* ($\beta=-0,17$, $p=0,00037$, $p_{FDR} \leq 0,05$) в скелетной мускулатуре. Также rs5918 связан с уровнем альтернативного сплайсинга генов *MRPL45P2* в культуре клеток фибробластов (ID интрона – 47488955:47490166:clu_11909, нормализованный коэффициент вырезания интронов для аллеля С равен $\beta=-0,48$, $p=2,3 \times 10^{-7}$, $p_{FDR} \leq 0,05$) и скелетной мускулатуре (ID интрона – 47488955:47490166:clu_13039, $\beta=-0,38$, $p=1,0 \times 10^{-6}$, $p_{FDR} \leq 0,05$), *EFCAB13* в висцеральной (ID интрона – 47361521:47370437:clu_14392, $\beta=0,46$, $p=6,9 \times 10^{-7}$, $p_{FDR} \leq 0,05$) и подкожной (ID интрона – 47361521:47370437:clu_14862, $\beta=0,65$, $p=1,3 \times 10^{-13}$, $p_{FDR} \leq 0,05$) жировой ткани.

J. Gibbs и соавт. [15] при анализе ДНК метилирования и экспрессии мРНК в 600 образцах четырех регионов головного мозга, полученных от 150 индивидуумов, установили связь rs5918 *ITGB3* с уровнем метилирования определенно-

го участка хромосомы 17 – chr17:42756782-42756832 [hg18 coord probe cg08085267] – в коре лобной и височной долей головного мозга (эти данные интегрированы с биоинформатическим ресурсом HaploReg).

Итак, полученные нами данные указывают на выраженные функциональные эффекты rs5918 *ITGB3*. При этом аллель С рассматриваемого полиморфизма, ассоциированного с повышенным риском развития ПЭ на фоне ЗРП, детерминирует возрастание аффинности мотивов ДНК к семи факторам транскрипции (BDP1, ELF1, IRF, NRSE, Pax-5, Sp1 и Zfx), является миссенс-мутацией и обуславливает аминокислотную замену Leu59Pro в β 3-субъединице интегрин, разнонаправленно связан с экспрессией пяти генов (*EFCAB13*, *TBKBP1*, *NPEPPS*, *MRPL45P2*, *THCAT158*) и альтернативным сплайсингом двух генов (*EFCAB13*, *MRPL45P2*) в разных органах и тканях, влияет на уровень метилирования региона хромосомы 17 – chr17:42756782-42756832 [hg18 coord probe cg08085267] – в коре лобной и височной долей головного мозга и расположен в области функционально значимых регионов ДНК (промоторы и энхансеры) в патогенетически значимых для формирования ПЭ и ЗРП культурах клеток и органах.

Согласно информации генетической энциклопедии «Генокарта» (<https://genokarta.ru/gene/ITGB3>), ген *ITGB3* кодирует мембранный гликопротеин – β 3-субъединицу интегрин, который также известен как тромбоцитарный гликопротеин IIIa (platelet glycoprotein GPIIIa). β 3-субъединица интегрин, взаимодействуя с альфа-субъединицей интегрин (GPIIb), образует на мембране тромбоцитов комплекс, который является тромбоцитарным рецептором фибриногена. Находясь на поверхности тромбоцитов, данный рецептор взаимодействует с фибриногеном, обуславливает быструю агрегацию тромбоцитов, что имеет ключевое значение в процессе свертывания крови, результатом которого является образование тромбов. Активизация тромбообразования, обусловленного в том числе наследственными тромбофилиями, может приводить к разным осложнениям беременности (внутриутробная гибель плода, плацентарная недостаточность, ЗРП, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, ПЭ и др.) [3].

Следует отметить, что согласно нашим данным, изучаемый в настоящей работе полиморфизм rs5918, наряду с важными регуляторными эффектами, которые он оказывает на ген *ITGB3*, влияет и на экспрессию и альтернативный сплайсинг еще пяти генов – *EFCAB13*, *TBKBP1*, *NPEPPS*, *MRPL45P2*, *THCAT158*, через которые он также может проявлять свои фенотипические эффекты. По материалам онлайн-информационного ресурса GeneCards (<http://www.genecards.org/>), ген *TBKBP1* кодирует TBK1-связывающий белок (TANK-связывающая киназа 1), который вовлечен в процессы реализации TNF/NF- κ B-биологического пути. Ген *THCAT158* (Thyroid Cancer-Associated Transcript 158) – это РНК-кодирующий ген, определяющий образование длинных некодирующих РНК (lncRNA class), обладающих разными множественными регуляторными эффектами. Ген *NPEPPS* определяет образование чувствительной к пуромизину аминокислотной пептидазы. Данная цинковая металлопептидаза, локализованная как в цитоплазме, так и на клеточных мембранах, участвует в протеолитических процессах, регулирующих клеточный цикл (за счет гидролиза аминокислот с N-конца своего субстрата). Ген *EFCAB13* кодирует протеин EF-кальций-связывающий домен 13, а ген *MRPL45P2* является псевдогеном и кодирует митохондриальный рибосомальный протеин L45.

В литературе представлены результаты ряда ранее выполненных исследований, демонстрирующие связь полимор-

физма rs5918 *ITGB3* с выкидышами (полиморфный генетический вариант С у женщин с выкидышами встречался в 7 раз чаще в сравнении с женщинами без выкидышей) [16], привычным невынашиванием беременности (гетерозиготный генотип ТС является фактором риска) [17], ранней потерей плода (ОШ для аллеля С составляет 2,7) [18], ишемической болезнью сердца (ОШ для аллеля С составляет 2,40–4,71) [19], ранним возрастом возникновения и рецидивированием тромбоза глубоких вен у женщин моложе 45 лет (но не у мужчин) (ОШ для аллеля С составляет 2,58) [20]. Следует отметить, что перечисленные результаты предыдущих исследований, а также полученные нами результаты однозначно указывают на рискованное значение полиморфного генетического варианта С rs5918 *ITGB3* как для развития разных нарушений репродукции (и в том числе осложнений беременности), так и других заболеваний. Важно отметить, что связь между полиморфизмом rs5918 *ITGB3* и развитием ПЭ у беременных с ЗРП в нашем исследовании выявлена впервые.

Заключение

Полиморфизм rs5918 гена *ITGB3* в 1,8 раза повышает риск развития ПЭ у беременных с ЗРП (ОШ=1,76–1,77, $p \leq 0,036$, $r_{perm} \leq 0,038$) и характеризуется выраженными функциональными эффектами: определяет повышение аффинности мотивов ДНК к семи транскрипционным факторам (BDP1, ELF1, IRF, NRSE, Pax-5, Sp1 и Zfx), является миссенс-мутацией и обуславливает аминокислотную замену Leu59Pro в β 3-субъединице интегрин, разнонаправленно связан с экспрессией пяти генов (*EFCAB13*, *TBKBP1*, *NPEPPS*, *MRPL45P2*, *THCAT158*) и альтернативным сплайсингом двух генов (*EFCAB13*, *MRPL45P2*), расположен в области функционально значимых регионов ДНК (промоторы и энхансеры) в патогенетически значимых для формирования ПЭ и ЗРП культурах клеток и органах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

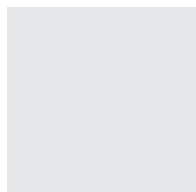
Литература/References

1. Than NG, Romero R, Tarca AL, et al. Integrated Systems Biology Approach Identifies Novel Maternal and Placental Pathways of Preeclampsia. *Front Immunol.* 2018;9:1661. DOI:10.3389/fimmu.2018.01661
2. Heshmat SH. Intrauterine Growth Restriction – A Review Article. *Anatomy Physiol Biochem Int J.* 2017;1(5):555-72. DOI:10.19080/APBJ.2017.01.555572
3. Simcox LE, Ormisher L, Tower C, Greer IA. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *Int J Mol Sci.* 2015;16(12):28418-28. DOI:10.3390/ijms161226104
4. 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
5. Головченко О.В. Молекулярно-генетические детерминанты преэклампсии. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019;5(4):139-49 [Golovchenko OV. Molecular genetic determinants of pre-eclampsia. *Research Results in Biomedicine.* 2019;5(4):139-49 (in Russian)]. DOI:10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11
6. 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
7. 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
8. 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
 9. Dugalić S, Petronijević M, Stefanović A, et al. The association between IUGR and maternal inherited thrombophilia: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12799. DOI:10.1097/MD.00000000000012799
 10. Reshetnikov E, Zaruskaya 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
 11. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med*. 2002;347(1):19-25. DOI:10.1056/NEJM200207043470105
 12. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Altuchova OB, et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *Gene*. 2019;686:228-36. DOI:10.1016/j.gene.2018.11.042
 13. Пономаренко 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. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2019;2:98-104 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.2.98-104
 14. Пономаренко 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. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2018;10:86-91 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.10.86-91
 15. Gibbs JR, van der Brug MP, Hernandez DG, et al. Abundant quantitative trait loci exist for DNA methylation and gene expression in human brain. *PLoS Genet*. 2010;6(5):e1000952. DOI:10.1371/journal.pgen.1000952
 16. Goncharova IA, Babushkina NP, Minaïcheva LI, et al. Prevalence of alleles of polymorphic variants Leu33Pro and Leu66Arg gene *ITGB3* among inhabitants of Siberia. *Genetika*. 2013;49(8):1008-12.
 17. Karami F, Askari M, Modarressi MH. Investigating Association of rs5918 Human Platelets Antigen 1 and rs1800790 Fibrinogen β Chain as Critical Players with Recurrent Pregnancy Loss. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(4):98. DOI:10.3390/medsci6040098
 18. Ruzzi L, Ciarafoni I, Silvestri L, et al. Association of PLA2 polymorphism of the *ITGB3* gene with early fetal loss. *Fertil Steril*. 2005;83(2):511-2. DOI:10.1016/j.fertnstert.2004.10.024
 19. Khatami M, Heidari MM, Soheilyfar S. Common rs5918 (PLA1/A2) polymorphism in the *ITGB3* gene and risk of coronary artery disease. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2016;1(1):e9-e15. DOI:10.5114/amsad.2016.59587
 20. Komsa-Penkova R, Golemanov G, Tsankov B, et al. Rs5918 *ITGB3* Polymorphism, Smoking, and BMI as Risk Factors for Early Onset and Recurrence of DVT in Young Women. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(6):585-95. DOI:10.1177/1076029615624778

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: ###.####



OMNIDOCTOR.RU