



DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-2-0-4

УДК 575.16

Генетический вариант rs11568818 матричной металлопротеиназы 7 ассоциирован с весом новорожденного у беременных с задержкой роста плода

Ю.Н. Решетникова , И.В. Пономаренко , В.И. Чурносов ,
М.С. Пономаренко , Е.А. Решетников 

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация
Автор для переписки: Е.А. Решетников (reshetnikov@bsu.edu.ru)

Резюме

Актуальность: Задержка роста плода (ЗРП) является распространенным осложнением беременности, частота которого достигает 10% во всем мире. ЗРП является основной причиной мертворождений и неонатальной заболеваемости и смертности, а долгосрочные последствия ЗРП связаны с более частой встречаемостью сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний во взрослом возрасте. **Цель исследования:** Изучить ассоциации полиморфизма генов матричных металлопротеиназ с весом новорожденных у беременных с задержкой роста плода и оценить их функциональные эффекты. **Материалы и методы:** На выборке беременных с задержкой роста плода ($n=98$) проведено молекулярно-генетическое исследование пяти полиморфных локусов генов матричных металлопротеиназ (rs1799750 *MMP-1*, rs243865 *MMP-2*, rs3025058 *MMP-3*, rs11568818 *MMP-7*, rs17577 *MMP-9*). **Результаты:** Установлены ассоциации полиморфизма rs11568818 гена *MMP-7* с весом новорожденного у женщин с задержкой роста плода в рамках рецессивной модели ($\beta = 0,32 \pm 0,13$, $p=0,016$ $p_{perm}=0,022$). Данный полиморфный локус обладает важными функциональными эффектами. Он локализуется в регионе гиперчувствительности к ДНКазе и сайте модифицированных гистонов, маркирующих энхансеры и промоторы в мезенхимальных и гемопоэтических стволовых клетках, клетках остеобластов, адипоцитов, клеточной линии фибробластов легких, различных отделов головного мозга, легких и др., определяет чувствительность ДНК к четырем факторам транскрипции (Фоха, GR, PLZF, Pou5f1), связан с уровнем экспрессии мРНК гена *MMP-7* в легких, печени, скелетной мускулатуре. **Заключение:** Полиморфизм rs11568818 гена *MMP-7* ассоциирован с весом новорожденного у женщин с задержкой роста плода.

Ключевые слова: задержка роста плода; однонуклеотидный полиморфизм; матричные металлопротеиназы; *MMP-7*; ассоциации; вес новорожденного

Для цитирования: Решетникова ЮН, Пономаренко ИВ, Чурносов ВИ, и др. Генетический вариант rs11568818 матричной металлопротеиназы 7 ассоциирован с весом новорожденного у беременных с задержкой роста плода. Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(2):222-233. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-2-0-4

Genetic variant rs11568818 of matrix metalloproteinase *MMP7* associated with newborn weight in pregnant women with fetal growth restriction

Yuliya N. Reshetnikova , Irina V. Ponomarenko , Vladimir I. Churnosov ,
Marina S. Ponomarenko , Evgeny A. Reshetnikov ,

Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Corresponding author: Evgeny A. Reshetnikov (reshetnikov@bsu.edu.ru)

Abstract

Background: Fetal growth restriction is a common complication of pregnancy that has been associated with a variety of adverse perinatal outcomes. The condition carries significant risks of neonatal mortality, major and minor morbidity, and long term health sequelae. **The aim of the study:** The aim of the study was to study the associations of matrix metalloproteinases gene polymorphism with newborn weight in pregnant women with fetal growth restriction and to evaluate their functional effects. **Materials and methods:** 98 cases of women with fetal growth restriction were selected as the experimental group. All pregnant women were performed genotyping of 5 SNPs of genes of matrix metalloproteinase (rs1799750 *MMP-1*, rs243865 *MMP-2*, rs3025058 *MMP-3*, rs11568818 *MMP-7*, rs17577 *MMP-9*). **Results:** We found associations of the rs11568818 polymorphism of the *MMP-7* gene with newborn weight in women with fetal growth restriction within a recessive model ($\beta = 0.32 \pm 0.13$, $p = 0.016$, $p_{perm} = 0.022$). This polymorphic locus possesses important functional effects. It is localized in an evolutionarily conserved region, a binding site for regulatory proteins (TBP, CFOS, CJUN), a region of DNase hypersensitivity, and a site of modified histones marking enhancers and promoters in mesenchymal and hematopoietic stem cells, osteoblast cells, adipocytes, and fibroblast cell line lungs, various parts of the brain, lungs, etc., determines the sensitivity of DNA to four transcription factors (Foxa, GR, PLZF, Pou5f1), is associated with the level of mRNA expression of the *MMP-7* gene in the lungs, liver, and skeletal muscles. **Conclusion:** The rs11568818 polymorphism of the *MMP-7* gene is associated with a newborn weight.

Keywords: fetal growth restriction; single-nucleotide polymorphism; matrix metalloproteinase; *MMP-7*; associations; newborn weight

For citation: Reshetnikova YuN, Ponomarenko IV, Churnosov VI, et al. Genetic variant rs11568818 of matrix metalloproteinase *MMP7* associated with newborn weight in pregnant women with fetal growth restriction. Research Results in Biomedicine. 2024;10(2):222-233. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-2-0-4

Введение. Антропометрические характеристики плода являются важным показателем исхода беременности и напрямую зависят от нормального процесса плацентации [1]. Нарушение развития плаценты будет приводить к плацентарной недостаточности и развитию таких осложнений беременности,

как задержка роста плода и преэклампсия [2, 3, 4]. Задержка роста плода (ЗРП) возникает, когда плод не достигает своего внутриутробного потенциала роста в результате нарушения функции плаценты, при этом его размер <10-го перцентиля для данного срока гестации [1]. ЗРП является распространенным

осложнением беременности с частотой встречаемости до 10% во всем мире [5]. Это состояние сопряжено со значительными рисками неонатальной заболеваемости и смертности, и является основной причиной мертворождений [5]. Долгосрочные последствия ЗРП для здоровья связаны с более частой встречаемостью сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний во взрослом возрасте [6].

Патогенез ЗРП сложен и связан с влиянием различных факторов (материнских; плацентарных; внутриутробных) [7], последовательно приводящих к аномальной трансформации спиральных артерий, нарушению плацентации, развитию плацентарной недостаточности и ЗРП [8]. Тем не менее, конкретные механизмы, инициирующие или запускающие этот патологический процесс, ещё до конца не изучены [8].

В процессы инвазии вневорсинчатого трофобласта в стенку спиральных артерий вовлечены матриксные металлопротеиназы (ММП) – особая группа эндогенных протеолитических гидролаз, которые могут разрушать различные компоненты внеклеточного матрикса [9]. Данная группа ферментов играет решающую роль в пролиферации, миграции и дифференцировке клеток, восстановлении и ремоделировании тканей, эмбриогенезе [10, 11]. Изменение плазменной концентрации и/или уровня экспрессии ММП могут приводить к снижению инвазивной способности клеток трофобласта, отложению коллагена, недостаточному ремоделированию спиральных артерий, ишемии и гипоксии плаценты, и, как следствие, являться фактором риска развития ЗРП [12-18].

Молекулярно-генетические исследования по поиску ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с задержкой роста плода и/или весом новорожденного были проведены относительно давно и количество таких исследований ограничено [19, 20]. Актуальные работы по изучению роли полиморфизма генов ММП в развитии осложнений беременности посвящены в основном изучению преэклампсии в различных популяциях мира [21, 22, 23]. Недостаточность молекулярно-генетических исследований по оценке роли полиморфизма

генов ММП в формировании веса новорожденного диктует необходимость дальнейшего проведения таких работ.

Цель исследования. Изучить взаимосвязи полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с весом новорожденных у беременных с задержкой роста плода в популяции Центрально-Черноземного региона России.

Материалы и методы исследования. В это исследование были включены 98 беременных с синдромом задержки роста плода, проходившие обследование на базе Перинатального центра Белгородской областной клинической больницы (с 2008 по 2015 год). Все женщины предоставили информированное согласие на включение в исследование. Комитет по этике медицинского института НИУ БелГУ одобрил дизайн этого исследования. При формировании выборки использовались следующие критерии включения: место рождения и проживания – Центрально-Черноземный регион России; русская национальность; однополая беременность, закончившаяся живорождением. К критериям исключения относили: многоплодная беременность, врожденные пороки развития плода/новорожденного, врожденные аномалии матки. Диагностика ЗРП проводилась на основании ультразвуковой фетометрии (определение окружности живота плода, окружности головы, бипариетального диаметра и длины бедренной плечевой кости). Предполагаемый вес плода был рассчитан с использованием формулы Hadlock. ЗРП определяли как массу плода <10-го перцентиля средней массы нормального плода того же гестационного возраста.

Для молекулярно-генетического тестирования было отобрано 5 однонуклеотидных полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ: rs1799750 *MMP-1*, rs243865 *MMP-2*, rs3025058 *MMP-3*, rs11568818 *MMP-7*, rs17577 *MMP-9*. Данные локусы являются функционально значимыми, т.к. связаны с эпигенетическими изменениями и транскрипцией в соответствующих генах (данные получены *in silico* с помощью онлайн ресурса Haploreg v.4.2, <https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>).

Экстрагирование ДНК из венозной крови проводилось стандартным методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование ДНК-образцов проводилось методом ПЦР-синтеза ДНК с использованием олигонуклеотидных праймеров и TagMan зондов методом дискриминации аллелей.

Ассоциации между SNP организма матери и весом новорожденного оценивались методом лог-линейного регрессионного анализа (использовался пакет программ gPLink) [24]. Так как распределение веса новорожденного не было нормальным (критерий Шапиро-Уилка), использовались его трансформированные значения. Направленность ассоциативной связи оценивалась при помощи коэффициента регрессии (β) и его ошибки (SE) (описывают изменение трансформированного показателя веса новорожденного на минорный аллель). Для оценки индивидуальных эффектов SNP использовались аллельная, аддитивная, доминантная и рецессивная генетические модели с коррекцией на ковариаты (возраст, ИМТ матери до беременности) и множественные сравнения (использовались адаптивные пермутационные процедуры с

расчетом показателя p_{perm}). В конечном итоге, показатель $p_{perm} < 0,05$ принимался за статистически значимый.

SNP, показавшие значимые ассоциации с весом новорожденного, оценивались на их связь с несинонимическими заменами (PolyPhen-2, <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), эпигенетическими эффектами (HaploReg (v4.2), <https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>), экспрессией и альтернативным сплайсингом генов (GTEx portal, <https://www.gtexportal.org/home/>).

Результаты и их обсуждение. Установлены ассоциации полиморфизма rs11568818 гена матриксной металлопротеиназы 7 (*MMP-7*) с весом новорожденного у женщин с ЗРП в рамках рецессивной модели (Табл. 1). Выявлено, что минорный аллель С rs11568818 *MMP-7* статистически достоверно связан с более высоким весом новорожденного ($\beta = 0,32 \pm 0,13$, $p = 0,016$, $p_{perm} = 0,022$). Соответственно, референсный аллель Т rs11568818 *MMP-7* будет ассоциирован с более низкой массой тела новорожденного.

Таблица 1 (начало)

Ассоциации полиморфных локусов генов металлопротеиназ с весом новорожденного у беременных с задержкой роста плода

Beginning of Table 1

Association of metalloproteinase genes polymorphisms with newborn body weight in pregnant women with fetal growth restriction

| Полиморфизм | Генотипы (генетические модели) | N | % | Вес новорожденного $\bar{X} \pm SD$, граммы |
|---------------------------|---|--|-------|--|
| rs1799750 <i>MMP-1</i> | 1G/1G | 20 | 20,83 | 2683,44 ± 128,15 |
| | 1G/2G | 44 | 45,83 | 2684,43 ± 147,83 |
| | 2G/2G | 32 | 33,33 | 2712,50 ± 76,77 |
| | Минорный аллель 2G (аллельная модель) | $\beta \pm SE = 0,06 \pm 0,08$, $p = 0,45$ | | |
| | 1G/1G vs. 1G/2G vs. 2G/2G (аддитивная модель) | $\beta \pm SE = 0,05 \pm 0,08$, $p = 0,48$ | | |
| | 1G/1G vs. 1G/2G + 2G/2G (доминантная модель) | $\beta \pm SE = 0,09 \pm 0,12$, $p = 0,46$ | | |
| | 1G/1G + 1G/2G vs. 2G/2G (рецессивная модель) | $\beta \pm SE = 0,05 \pm 0,13$, $p = 0,69$ | | |
| rs243865 <i>MMP-2</i> | C/C | 54 | 55,10 | 2681,20 ± 137,49 |
| | C/T | 35 | 35,71 | 2706,86 ± 119,40 |
| | T/T | 9 | 9,19 | 2684,44 ± 115,23 |
| | Минорный аллель Т (аллельная модель) | $\beta \pm SE = 0,08 \pm 0,098$, $p = 0,34$ | | |

Таблица 1 (окончание)

Ассоциации полиморфных локусов генов металлопротеиназ
с весом новорожденного у беременных с задержкой роста плода

End of Table 1

Association of metalloproteinase genes polymorphisms with newborn body weight in pregnant women with fetal growth restriction

| Полиморфизм | Генотипы (генетические модели) | N | % | Вес новорожденного $\bar{X} \pm SD$, граммы |
|--------------------|---|---|-------|---|
| | C/C vs. C/T vs. T/T (аддитивная модель) | $\beta \pm SE = 0,08 \pm 0,08, p=0,35$ | | |
| | C/C vs. C/T + T/T (доминантная модель) | $\beta \pm SE = 0,12 \pm 0,11, p=0,28$ | | |
| | C/C + C/T vs. T/T (рецессивная модель) | $\beta \pm SE = 0,05 \pm 0,19, p=0,79$ | | |
| rs3025058 MMP-3 | 6A/6A | 29 | 29,59 | 2691,72±120,51 |
| | 6A/5A | 51 | 52,04 | 2688,14±143,58 |
| | 5A/5A | 18 | 18,37 | 2696,11±99,71 |
| | Минорный аллель 5A (аллельная модель) | $\beta \pm SE = -0,01 \pm 0,08, p=0,89$ | | |
| | 6A/6A vs. 6A/5A vs. 5A/5A (аддитивная модель) | $\beta \pm SE = -0,002 \pm 0,08, p=0,98$ | | |
| | 6A/6A vs. 6A/5A + 5A/5A (доминантная модель) | $\beta \pm SE = 0,06 \pm 0,12, p=0,64$ | | |
| | 6A/6A + 6A/5A vs. 5A/5A (рецессивная модель) | $\beta \pm SE = -0,08 \pm 0,14, p=0,56$ | | |
| rs11568818 MMP-7 | T/T | 22 | 22,45 | 2698,18±133,90 |
| | T/C | 54 | 55,10 | 2676,20±141,32 |
| | C/C | 22 | 22,45 | 2718,64±82,36 |
| | Минорный аллель C (аллельная модель) | $\beta \pm SE = 0,05 \pm 0,08, p=0,58$ | | |
| | T/T vs. T/C vs. C/C (аддитивная модель) | $\beta \pm SE = 0,05 \pm 0,09, p=0,53$ | | |
| | T/T vs. T/C + C/C (доминантная модель) | $\beta \pm SE = -0,18 \pm 0,13, p=0,18$ | | |
| | T/T + T/C vs. C/C (рецессивная модель) | $\beta \pm SE = 0,32 \pm 0,13, p=0,016$ | | |
| rs17577 MMP-9 | G/G | 62 | 63,92 | 2678,31±139,66 |
| | G/A | 32 | 32,99 | 2705,00±108,51 |
| | A/A | 3 | 3,09 | 2740,00±43,59 |
| | Минорный аллель A (аллельная модель) | $\beta \pm SE = 0,03 \pm 0,10, p=0,80$ | | |
| | G/G vs. G/A vs. A/A (аддитивная модель) | $\beta \pm SE = 0,04 \pm 0,10, p=0,74$ | | |
| | G/G vs. G/A + A/A (доминантная модель) | $\beta \pm SE = 0,05 \pm 0,12, p=0,65$ | | |
| | G/G + G/A vs. A/A (рецессивная модель) | $\beta \pm SE = -0,06 \pm 0,32, p=0,85$ | | |

Примечание: β – коэффициент линейной регрессии (показывает изменение трансформированного показателя веса новорожденного на минорный аллель), SE – ошибка коэффициента β ; p – уровень статистической значимости; показатели $p < 0,05$ выделены жирным; данные таблицы получены с помощью линейной регрессии с учетом ковариат (возраст женщины и ее индекс массы тела до беременности).

Note: β – linear regression coefficient reflecting the change of the transformed newborn weight index to a minor allele, SE – the error of the β coefficient; p – significance level; p values < 0.05 are shown in bold; the data were obtained by linear regression; results were obtained after adjustment for covariates – the age of the woman and her body mass index before pregnancy.

По данным онлайн ресурса HaploReg (v4.2) rs11568818 *MMP-7* расположен в эволюционно-консервативном регионе, сайте модификации гистонов, маркирующих промоторы и энхансеры в тканях и органах взрослого организма и плода (4-7 тканей), сайтах связывания с регуляторными белками (TBP, CFOS, CJUN), регионе гиперчувствительности к ДНКазе (всего 15 тканей, в том числе мезенхимальные и гемопоэтические стволовые клетки,) (Табл. 2). При этом, обращает внимание, что полиморфизм rs11568818 *MMP-7* локализован в сайте модификации гистонов, маркирующих энхансеры и промоторы, в тканях и органах взрослого организма и плода, связанных с весом и ростом новорожденного, а именно: мезенхимальные и гемопоэтические стволовые клетки, клетки остеобластов, адипоциты, различные отделы головного мозга, и др.

Также rs11568818 *MMP-7* локализован в области сайта связывания с четырьмя регуляторными мотивами ДНК (факторы транскрипции) Foxa, GR, PLZF, Pou5f1. Разница LOD scores аллелей T и C для Foxa составляет 5,1, для фактора GR – 0,8, для PLZF – 1,4, для Pou5f1 – 3,2. Исходя из этого, аллель T rs11568818 *MMP-7*, связанный с более низким весом новорожденного, повышает афинность к ДНК-мотивам Foxa, PLZF, Pou5f1 и снижает афинность к фактору GR.

Стоит отметить, что полиморфизм rs11568818 *MMP-7* находятся в неравновесии по сцеплению ($r^2 > 0,4$) с 5 полиморфными маркерами, отличающимися значимыми регуляторными эффектами: данные локусы находятся в области сайта связывания с различными факторами транскрипции (от 1 до 7 факторов) (Табл. 2). Помимо этого, rs1943779 *MMP-7* локализован в регионе гиперчувствительности к ДНКазе в тканях почек и в сайте модификации гистонов, маркирующих энхансеры в цельной крови.

С помощью онлайн-ресурса GTEx Portal установлено, что аллель T rs11568818 *MMP-7* связан с более низким уровнем экспрессии гена *MMP-7* в различных органах и тканях: легкие ($\beta = -0,33$, $p = 2,4 * 10^{-17}$, $pFDR \leq 0,05$), печень ($\beta = -0,48$, $p = 6,1 * 10^{-9}$,

$pFDR \leq 0,05$), скелетная мускулатура ($\beta = -0,15$, $p = 2,2 * 10^{-4}$, $pFDR \leq 0,05$).

В итоге, rs11568818 *MMP-7*, ассоциированный с весом новорожденного, обладает важными функциональными эффектами. Он локализован в эволюционно-консервативном регионе, сайте связывания с регуляторными белками (TBP, CFOS, CJUN), регионе гиперчувствительности к ДНКазе, и сайте модифицированных гистонов, маркирующих энхансеры и промоторы в мезенхимальных и гемопоэтических стволовых клетках, клетках остеобластов, адипоцитов, различных отделов головного мозга и др., определяет чувствительность ДНК к четырем факторам транскрипции (Foxa, GR, PLZF, Pou5f1), связан с уровнем экспрессии мРНК гена *MMP-7* в легких, печени, скелетной мускулатуре.

Ген *MMP-7* кодирует матриксную металлопротеиназу 7 (ММП-7), являющуюся одним из представителей большого семейства цинк (II)-зависимых белковых гидролаз, которые могут разрушать различные компоненты внеклеточного матрикса [9, 25]. ММП вырабатываются клетками плаценты и матки, включая фибробласты, эндотелиальные клетки, макрофаги, гладкие миоциты сосудов, лимфоциты, трофобласты и нейтрофилы [9, 25].

ММП-7, также известная как матрилизин-1, относится к группе желатиназ и в основном разрушает несколько типов коллагенов (III, IV, V, IX, X, XI), протеогликаны, фибронектин, эластин и казеин [9, 25]. В первом триместре ММП-7 экспрессируется в децидуальной оболочке и трофобласте, а также в НК-клетках матки и макрофагах, обеспечивая таким образом дальнейший рост и ремоделирование матки и плаценты [26]. Также в исследовании Reister с соавт. [27] было показано, что экспрессия ММП-7 была снижена в клетках вневорсинчатого трофобласта у женщин с ЗРП в сочетании с преэклампсией. При этом стоит отметить, что по результатам нашего исследования референсный аллель T rs11568818 *MMP-7*, являющийся фактором риска рождения маловесных детей, также связан со снижением уровня экспрессии мРНК в легких, печени, скелетной мускулатуре (по данным GTEx Portal).

Таблица 2
Table 2

Регуляторные эффекты rs11568818 MMP-7 и сильно сцепленных с ними SNP ($r^2 > 0,40$) (получены из базы данных HaploReg (v4.2))

Regulatory effects of rs11568818 MMP-7 and SNPs in high LD ($r^2 \geq 0.40$)

| Chr | SNP | Gene | Pos (hg38) | LD (r^2) | Ref | Alt | SiPhy cons | Promoter histone marks | Enhancer histone marks | DNase | Proteins bound | Motifs changed | dbSNP func annot |
|-----------|-------------------|-------------|------------------|--------------|----------|----------|------------|------------------------|------------------------|-------------------|------------------------|-------------------------|------------------|
| 11 | rs12285347 | MMP7 | 102525876 | 0,92 | T | C | | | | | | HNFI, TCF4 | intronic |
| 11 | rs11568818 | MMP7 | 102530930 | 1 | T | C | + | 4 tissues | 7 tissues | 15 tissues | TBP, CFOS, CJUN | 4 altered motifs | |
| 11 | rs17098318 | MMP7 | 102532127 | 0,59 | G | A | | | | | | 4 altered motifs | |
| 11 | rs17881620 | MMP7 | 102532522 | 0,42 | T | C | | | | | | VDR | |
| 11 | rs1943779 | MMP7 | 102536460 | 0,52 | T | C | | | BLD | KID | | 7 altered motifs | |
| 11 | rs7934632 | MMP7 | 102541348 | 0,43 | G | A | | | | | | CEBPB | |

Примечание: Chr – хромосома; SNP – однонуклеотидный полиморфизм; Gene – ген; Pos (hg38) – позиция SNP по данным базы данных GRCh38; LD – неравновесие по сцеплению; r^2 – коэффициента корреляции Пирсона; Ref – референсный аллель; Alt – альтернативный аллель; SiPhy cons – расположение SNP в эволюционно консервативном регионе; знак «+» – расположение указанного SNP в данном регионе; Promoter histone marks – расположение SNP в сайте модифицированных гистонов в промоторных областях; Enhancer histone marks – расположение SNP в сайте модифицированных гистонов в областях энхансеров; DNase – расположение SNP в ДНК-гиперчувствительном сайте; Proteins bound – расположение SNP в сайте связывания с регуляторными белками; Motifs changed – расположение SNP в регионе регуляторных последовательностей (ДНК мотивов); dbSNP func annot – локализация/значение SNP; tissues – ткани; BLD – кровь; KID – почки; altered motifs – регуляторный мотив ДНК; жирным шрифтом выделен SNP, ассоциированный с весом новорожденного.

Note: Chr – chromosome; SNP – single nucleotide polymorphism; Pos (hg38) – SNP position according to the GRCh38 database; LD – linkage disequilibrium; r^2 – Pearson correlation coefficient; Ref – reference allele; Alt – alternative allele; SiPhy cons – location of SNP in an evolutionarily conservative region; sign "+" – the location of the specified SNP in this region; Promoter histone marks – the location of the SNP in the site of modified histones in the promoter regions; Enhancer histone marks – the location of the SNP in the site of modified histones in the enhancer regions; DNase – location of SNP in the DNase-hypersensitive site; Proteins bound – location of SNP in the binding site with regulatory proteins; Motifs changed – location of SNP in the region of regulatory sequences (DNA motifs); dbSNP func annot – localization/value of SNP; BLD – blood; KID – kidneys; altered motifs – regulatory DNA motif; the SNP associated with the weight of the newborn is highlighted in bold.

По данным ряда полногеномных и ассоциативных исследований аллель T rs11568818 *MMP-7* также является фактором риска ряда заболеваний, таких как рак предстательной железы [28, 29]; рак шейки матки [30].

Заключение. Таким образом, аллель T полиморфизма rs11568818 гена *MMP-7* является фактором риска рождения новорожденных с более низким весом. Данный полиморфный локус обладает важными функциональными эффектами. Он локализован в эволюционно-консервативном регионе, сайте связывания с регуляторными белками (TBP, CFOS, JUN), регионе гиперчувствительности к DNКазе, и сайте модифицированных гистонов, маркирующих энхансеры и промоторы в мезенхимальных и гемопоэтических стволовых клетках, клетках остеобластов, адипоцитов, клеточной линии фибробластов легких, различных отделов головного мозга, легких и др., определяет чувствительность DNК к четырем факторам транскрипции (Foxa, GR, PLZF, Pou5f1), связан с уровнем экспрессии мРНК гена *MMP-7* в легких, печени, скелетной мускулатуре

Информация о финансировании

Исследование выполнено при поддержке гранта НИУ «БелГУ» 2023 г. «Молодые лидеры в науке».

Financial support

The study was supported by the grant of Belgorod State National Research University «Young Leaders in Science», 2023.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2020;223(4):B2-B17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.010>
2. Головченко ОВ. Молекулярно-генетические детерминанты преэклампсии. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):139-149. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11>
3. Решетников ЕА. Поиск ассоциаций генов-кандидатов, дифференциально экспрессирующихся в плаценте, с риском развития плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(3):338-349. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-5>
4. Баев ТО, Панова ИА, Кузьменко ГН, и др. Состояние микроциркуляции у беременных женщин с гипертензивными расстройствами в III триместре беременности. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(1):113-128. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-8>
5. Pels A, Beune IM, van Wassenaer-Leemhuis AG, et al. Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. 2020;99(2):153-166. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13702>
6. D'Agostin M, Di Sipio Morgia C, Vento G, et al. Long-term implications of fetal growth restriction. World Journal of Clinical Cases. 2023;11(3):2855-2863. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i13.2855>
7. Anil KC, Basel PL, Singh S. Low birth weight and its associated risk factors: Health facility-based case-control study. PLoS ONE. 2020;15(6):e0234907. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234907>
8. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2018;218(2):S745-S761. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.577>
9. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(24):9739. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>
10. Chen J, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases in Normal Pregnancy and Preeclampsia.

- sia. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2017;148:87-165. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.04.001>
11. Laronha H, Caldeira J. Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. *Cells*. 2020;9(5):1076. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9051076>
12. Hiden U, Ghaffari-Tabrizi N, Gauster M, et al. Membrane-type matrix metalloproteinase 1 regulates trophoblast functions and is reduced in fetal growth restriction. *American Journal of Pathology*. 2013;182(5):1563-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.01.011>
13. Zhu J, Zhong M, Pang ZJ, et al. Dysregulated expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors may participate in the pathogenesis of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Early Human Development*. 2014;90(10):657-664. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.08.007>
14. Su MT, Tsai PY, Tsai HL, et al. miR-346 and miR-582-3p-regulated EG-VEGF expression and trophoblast invasion via matrix metalloproteinases 2 and 9. *BioFactors*. 2017;43(2):210-219. DOI: <https://doi.org/10.1002/biof.1325>
15. Garcha D, Walker SP, MacDonald TM, et al. Circulating syndecan-1 is reduced in pregnancies with poor fetal growth and its secretion regulated by matrix metalloproteinases and the mitochondria. *Scientific Reports*. 2021;11(1):16595. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96077-1>
16. Şahin B, Soyer-Çalışkan C, Çelik S, et al. Midregional pro-adrenomedullin and matrix metalloproteinase-2 levels in intrauterine growth restriction and small gestational age pregnancies: biochemical diagnostic difference. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2021;34(12):1999-2005. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1846707>
17. Pei J, Li Y, Min Z, et al. MiR-590-3p and its targets VEGF, PIGF, and MMP9 in early, middle, and late pregnancy: their longitudinal changes and correlations with risk of fetal growth restriction. *Irish Journal of Medical Science*. 2022;191(3):1251-1257. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02664-6>
18. Laskowska M, Dymara-Konopka W, Szmit E, et al. Matrix metalloproteinase-3 in preeclamptic and normotensive pregnancies complicated by foetal growth restriction. *Heliyon*. 2023;9(7):e18105. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18105>
19. Gremlich S, Nguyen D, Reymondin D, et al. Fetal MMP2/MMP9 polymorphisms and intrauterine growth restriction risk. *Journal of Reproductive Immunology*. 2007;74(1-2):143-151. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2007.02.001>
20. Edwards DRV, Romero R, Kusanovic JP, et al. Polymorphisms in maternal and fetal genes encoding for proteins involved in extracellular matrix metabolism alter the risk for small-for-gestational-age. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2011;24(2):362-380. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.497572>
21. Sakowicz A, Lisowska M, Biesiada L, et al. Association of Maternal and Fetal Single-Nucleotide Polymorphisms in Metalloproteinase (MMP1, MMP2, MMP3, and MMP9) Genes with Preeclampsia. *Disease Markers*. 2018;2018:1371425. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/1371425>
22. Gannoun MBA, Raguema N, Zitouni H, et al. MMP-2 and MMP-9 Polymorphisms and Preeclampsia Risk in Tunisian Arabs: A Case-Control Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(12):2647. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10122647>
23. Jia JP, Wu JH, Hu JR. Correlations of MMP-9 and PPAR γ gene polymorphisms with occurrence of preeclampsia. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2022;26(3):771-778. DOI: https://doi.org/10.26355/eurev_202202_27985
24. Пономаренко ИВ, Решетников ЕА, Полоников АВ, и др. Полиморфный локус rs314276 гена LIN28В ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. *Акушерство и гинекология*. 2019;2:98-104. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>
25. Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Advances in Pharmacology*. 2018;81:241-330. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.002>
26. Espino Y Sosa S, Flores-Pliego A, Espejel-Núñez A, et al. New Insights into the Role of Matrix Metalloproteinases in Preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(7):1448. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18071448>
27. Reister F, Kingdom JCP, Ruck P, et al. Altered protease expression by periarterial trophoblast cells in severe early-onset preeclampsia with IUGR. *Journal of Perinatal Medicine*.

2006;34(4):272-279. DOI:
<https://doi.org/10.1515/JPM.2006.052>

28. Conti DV, Darst BF, Moss LC, et al. Publisher Correction: Trans-ancestry genome-wide association meta-analysis of prostate cancer identifies new susceptibility loci and informs genetic risk prediction. *Nature Genetics*. 2021;53(3):413. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00786-2>

29. Emami NC, Cavazos TB, Rashkin SR, et al. A Large-Scale Association Study Detects Novel Rare Variants, Risk Genes, Functional Elements, and Polygenic Architecture of Prostate Cancer Susceptibility. *Cancer Research*. 2021;81(7):1695-1703. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-2635>

30. Das AP, Chopra M, Agarwal SM. Prioritization and Meta-analysis of regulatory SNPs identified IL6, TGFBI, TLR9 and MMP7 as significantly associated with cervical cancer. *Cytokine*. 2022;157:155954. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155954>

References

1. Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;223(4):B2-B17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.010>

2. Golovchenko OV. Molecular genetic determinants of pre-eclampsia. *Research Results in Biomedicine*. 2019;5(4):139-149. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11>

3. Reshetnikov EA. Study of associations of candidate genes differentially expressing in the placenta with the development of placental insufficiency with fetal growth restriction. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(3):338-349. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-5>

4. Baev TO, Panova IA, Kuzmenko GN, et al. The state of microcirculation in pregnant women with hypertensive disorders in the third trimester of pregnancy. *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(1):113-128. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-8>

5. Pels A, Beune IM, van Wassenaer-Leemhuis AG, et al. Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020;99(2):153-166. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13702>

6. D'Agostin M, Di Sipio Morgia C, Vento G, et al. Long-term implications of fetal growth restriction. *World Journal of Clinical Cases*. 2023;11(3):2855-2863. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i13.2855>

7. Anil KC, Basel PL, Singh S. Low birth weight and its associated risk factors: Health facility-based case-control study. *PLoS ONE*. 2020;15(6):e0234907. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234907>

8. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(2):S745-S761. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.577>

9. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(24):9739. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>

10. Chen J, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2017;148:87-165. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.04.001>

11. Laronha H, Caldeira J. Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. *Cells*. 2020;9(5):1076. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9051076>

12. Hiden U, Ghaffari-Tabrizi N, Gauster M, et al. Membrane-type matrix metalloproteinase 1 regulates trophoblast functions and is reduced in fetal growth restriction. *American Journal of Pathology*. 2013;182(5):1563-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.01.011>

13. Zhu J, Zhong M, Pang ZJ, et al. Dysregulated expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors may participate in the pathogenesis of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Early Human Development*. 2014;90(10):657-664. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.08.007>

14. Su MT, Tsai PY, Tsai HL, et al. miR-346 and miR-582-3p-regulated EG-VEGF expression and trophoblast invasion via matrix metalloproteinases 2 and 9. *BioFactors*. 2017;43(2):210-219. DOI: <https://doi.org/10.1002/biof.1325>

15. Garcha D, Walker SP, MacDonald TM, et al. Circulating syndecan-1 is reduced in pregnancies with poor fetal growth and its secretion regulated by matrix metalloproteinases and the mitochondria. *Scientific Reports*. 2021;11(1):16595. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96077-1>

16. Şahin B, Soyer-Çalışkan C, Çelik S, et al. Midregional pro-adrenomedullin and matrix metalloproteinase-2 levels in intrauterine growth restriction and small gestational age pregnancies: biochemical diagnostic difference. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2021;34(12):1999-2005. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1846707>
17. Pei J, Li Y, Min Z, et al. MiR-590-3p and its targets VEGF, PIGF, and MMP9 in early, middle, and late pregnancy: their longitudinal changes and correlations with risk of fetal growth restriction. *Irish Journal of Medical Science*. 2022;191(3):1251-1257. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02664-6>
18. Laskowska M, Dymara-Konopka W, Szmit E, et al. Matrix metalloproteinase-3 in preeclamptic and normotensive pregnancies complicated by foetal growth restriction. *Heliyon*. 2023;9(7):e18105. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18105>
19. Gremlich S, Nguyen D, Reymondin D, et al. Fetal MMP2/MMP9 polymorphisms and intrauterine growth restriction risk. *Journal of Reproductive Immunology*. 2007;74(1-2):143-151. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2007.02.001>
20. Edwards DRV, Romero R, Kusanovic JP, et al. Polymorphisms in maternal and fetal genes encoding for proteins involved in extracellular matrix metabolism alter the risk for small-for-gestational-age. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2011;24(2):362-380. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.497572>
21. Sakowicz A, Lisowska M, Biesiada L, et al. Association of Maternal and Fetal Single-Nucleotide Polymorphisms in Metalloproteinase (MMP1, MMP2, MMP3, and MMP9) Genes with Preeclampsia. *Disease Markers*. 2018;2018:1371425. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/1371425>
22. Gannoun MBA, Raguema N, Zitouni H, et al. MMP-2 and MMP-9 Polymorphisms and Preeclampsia Risk in Tunisian Arabs: A Case-Control Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(12):2647. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10122647>
23. Jia JP, Wu JH, Hu JR. Correlations of MMP-9 and PPAR γ gene polymorphisms with occurrence of preeclampsia. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2022;26(3):771-778. DOI: https://doi.org/10.26355/eurrev_202202_27985
24. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, et al. 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. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>
25. Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Advances in Pharmacology*. 2018;81:241-330. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.002>
26. Espino Y Sosa S, Flores-Pliego A, Espejel-Nuñez A, et al. New Insights into the Role of Matrix Metalloproteinases in Preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(7):1448. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18071448>
27. Reister F, Kingdom JCP, Ruck P, et al. Altered protease expression by periarterial trophoblast cells in severe early-onset preeclampsia with IUGR. *Journal of Perinatal Medicine*. 2006;34(4):272-279. DOI: <https://doi.org/10.1515/JPM.2006.052>
28. Conti DV, Darst BF, Moss LC, et al. Publisher Correction: Trans-ancestry genome-wide association meta-analysis of prostate cancer identifies new susceptibility loci and informs genetic risk prediction. *Nature Genetics*. 2021;53(3):413. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00786-2>
29. Emami NC, Cavazos TB, Rashkin SR, et al. A Large-Scale Association Study Detects Novel Rare Variants, Risk Genes, Functional Elements, and Polygenic Architecture of Prostate Cancer Susceptibility. *Cancer Research*. 2021;81(7):1695-1703. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-2635>
30. Das AP, Chopra M, Agarwal SM. Prioritization and Meta-analysis of regulatory SNPs identified IL6, TGFB1, TLR9 and MMP7 as significantly associated with cervical cancer. *Cytokine*. 2022;157:155954. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155954>

Статья поступила в редакцию 2 октября 2023 г.
Поступила после доработки 30 ноября 2023 г.
Принята к печати 2 декабря 2023 г.

Received 2 October 2023
Revised 30 November 2023
Accepted 2 December 2023

Информация об авторах

Юлия Николаевна Решетникова, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГАОУ ВО «Белгородский государственный

национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: resh_yul@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6123-4086>.

Ирина Васильевна Пономаренко, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры медико-биологических дисциплин ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>.

Владимир Иванович Чурносков, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: vchurnosov@yandex.kz, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8519-4594>.

Марина Сергеевна Пономаренко, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: ponomarenkomc@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0312-0829>.

Евгений Александрович Решетников, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры медико-биологических дисциплин ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский

университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: reshetnikov@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5429-6666>.

Information about the authors

Yuliya N. Reshetnikova, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: resh_yul@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6123-4086>.

Irina V. Ponomarenko, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Professor at the Department of Biomedical Disciplines, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>.

Vladimir I. Churnosov, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: vchurnosov@yandex.kz, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8519-4594>.

Marina S. Ponomarenko, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: ponomarenkomc@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0312-0829>.

Evgeny A. Reshetnikov, Doct. Sci. (Biology), Associate Professor, Professor at the Department of Biomedical Disciplines, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: reshetnikov@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5429-6666>.