

ЧАСТОТА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА MTRR У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

Ходжамова Н.К., Рахманкулова З.Ж., Исмаилова М.А.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Ташкент, Узбекистан

ВВЕДЕНИЕ

Научные работы последних лет значительно расширяют наши представления о роли генетических факторов в возникновении и развитии различных патологических состояний и заболеваний у плода. Выявленные в последние годы корреляционные взаимосвязи полиморфизма генов с предрасположенностью или устойчивостью к различной патологии определяют патогенетическую основу молекулярной генетики заболеваний у плода и новорожденного. На сегодняшний день показана возможность возникновения гипергомоцистеинемии и связанных с ней патологических состояний в результате нарушения функции ферментов, участвующих в фолатном обмене – MTHFR, MTRR, MTR.

Одним из генов участвующий в фолатном обмене является ген MTRR, который картирован на хромосоме 5 в локусе 5p15.3-p.15.2. Фермент MTRR кодируется геном MTRR, участвующим в биохимических реакциях, связанных с переносом метильных групп. В результате мутации гена MTRR снижается функциональная активность фермента, что ведет к повышению риска формирования различных нарушений развития плода – дефектов нервной трубки, синдрома Дауна, низкому росту плода. В этой связи, особый интерес вызывает изучение генетических факторов, особенно полиморфизма генов фолатного обмена у детей с задержкой внутриутробного развития плода.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить частоту распределения и оценить взаимосвязи полиморфных вариантов гена MTRR (I22M) у новорожденных с задержкой внутриутробного развития.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Нами проведено определение частоты встречаемости и структуры полиморфизма гена MTRR у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития



С целью генетического исследования была использована периферическая кровь 148 новорожденных детей с ЗВУР (I основная группа). В качестве контрольной группы использовались данные о частоте встречаемости генов и генотипов, полученные в ходе исследования у 151 детей без ЗВУР в НИИ гематологии и переливания крови МЗРУз в лаборатории «Молекулярной медицины и клеточных технологий». Новорожденные I основной группы были разделены на две подгруппы: Ia подгруппа – 85 новорожденных с асимметричной ЗВУР, Ib подгруппа – 63 ребенка с симметричной ЗВУР. Генетический полиморфизм в геноме новорожденного ребенка определялся методом ПЦР «SNP-экспресс» с последующей электрофоретической детекцией продуктов. Результаты полученных данных подвергали статистической обработке по программам, разработанным в пакете EXCEL, с использованием статистических функций, критерия Стьюдента (t), с вычислением вероятности ошибки (P). Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Для анализа таблиц сопряженности, содержащих сведения о частоте исходов в зависимости от наличия фактора риска был использован критерий χ^2 Пирсона и отношение шансов (OR) (Cornfield J.A. 1951) с расчётом 95% доверительного интервала (CI).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате работы были определены частота аллелей и генотипов полиморфизмов I22M гена MTRR у новорожденных детей с ЗВУР и у новорожденных без задержки внутриутробного развития, которое показало достоверно значимые различия.

В основной группе новорожденных с ЗВУР частота генотипического варианта I/I была достоверно ниже 33,8%, чем в группе контроля 49,7% ($\chi^2 = 7,7$; $P = 0,005$). Частота гомозигот по функционально неблагоприятному M аллелю (M/M) в основной группе составила 17,6%, что превышало показатель в контрольной группе – 15,9% ($\chi^2 = 0,1$; $P = 0,7$). В группе обследованных новорожденных детей с ЗВУР частота гетерозигот (I/M) составила 48,6%, что было выше показателя в группе контроля более чем в 1,4 раза – 34,4% ($\chi^2 = 6,2$; $P = 0,01$). В исследуемой группе новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития проведенный анализ неравновесия по сцеплению генотипов данного локуса не выявил разнонаправленный характер сцепления, т.е., наблюдаемые частоты генотипов соответствуют теоретически ожидаемым и находятся в равновесии Харди-Вайнберга ($\chi^2 < 3,8$; $P > 0,05$).

У новорожденных детей с ЗВУР, в зависимости от клинических вариантов распределение генотипов полиморфизма rs1801394 гена MTRR также имели различия по сравнению с группой контроля. Частота неблагоприятных гетеро- I/M и гомозиготных M/M генотипов у

новорожденных детей с ЗВУР с асимметричным вариантом значительно повысилась ($\chi^2=4,3$; $P=0,04$; и $\chi^2=0,3$; $P=0,6$), а частота гомозиготного генотипа I/I снизилась по сравнению с группой контроля ($\chi^2=6,2$; $P=0,01$). При распределении генотипов полиморфизма rs1801394 гена MTRR у новорожденных детей с ЗВУР с симметричным вариантом была выявлена тенденция возрастания риска развития патологии с гомозиготным генотипом M/M ($\chi^2<3,9$; $P=0,9$) и достоверным повышением с гетерозиготным генотипом I/M ($\chi^2=9,4$; $P=0,002$) по сравнению с контролем.

ВЫВОДЫ

Таким образом, наши исследования показали, что частота функционально неблагоприятного аллеля (M) была достоверно выше в основной группе, а частота дикого аллеля (I) в контрольной группе. Сравнение частоты генотипов полиморфизма rs1801394 гена MTRR между основной и контрольной группой показало, что в основной группе частота гетерозигот (I/M) более чем в 1,4 раза выше, чем в группе контроля.