

Изучение ассоциации полиморфных вариантов генов *ACE* (I/D), *AT2R1* (A1166C), *TNF- α* (G308A), *MTHFR* (C677T) и их комбинаций с риском развития перинатальной патологии и сокращением сроков гестации

Н. Г. Горovenko^{1,3}, С. П. Кирьяченко^{1,2}, З. И. Россоха^{2,3}

¹Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П. Л. Шупика
Ул. Дорогожицкая, 9, Киев, Украина, 04112

²Референс-центр молекулярной диагностики МЗ Украины
Ул. Дорогожицкая, 9, Киев, Украина, 04112

³Государственное учреждение «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины»
Ул. Вышгородская, 67, Киев, Украина, 04114

medgen2010@ukr.net

Цель. Изучить ассоциацию полиморфных вариантов генов *ACE* (I/D), *AT2R1* (A1166C), *TNF- α* (G308A), *MTHFR* (C677T) и их комбинаций с риском развития перинатальной патологии и сокращением сроков гестации. *Методы.* Полиморфные варианты генов анализировали методами полимеразной цепной реакции и полиморфизма длины рестрикционных фрагментов у 235 новорожденных с тяжелой перинатальной патологией и 110 клинически здоровых доношенных новорожденных. *Результаты.* Повышенный риск развития тяжелой перинатальной патологии обусловлен генотипами DD и ID (*ACE*), 1166AC, 1166CC (*AT2R1*), 677CT (*MTHFR*), 308AA и 308AG (*TNF- α*), причем для гомозигот он почти в 2 раза выше, чем для гетерозигот. Сокращение сроков гестации связано с генотипом 677TT (*MTHFR*), а резистентность к возникновению заболеваний в перинатальном периоде – с генотипом II (*ACE*) и 1166AA (*AT2R1*), 677CC (*MTHFR*) и 308GG (*TNF- α*), особенно при их сочетании. *Выводы.* Выявленные ассоциации свидетельствуют о роли полиморфных вариантов генов *ACE*, *AT2R1* и *TNF- α* , *MTHFR* в развитии тяжелой перинатальной патологии и могут быть использованы для раннего прогнозирования ее возникновения с последующей коррекцией тактики лечения.

Ключевые слова: перинатальная патология, полиморфизм, гены *ACE*, *AT2R1*, *TNF- α* , *MTHFR*.

Введение. Перинатальная патология новорожденных является актуальной междисциплинарной проблемой современной клинической медицины, поскольку вносит существенный вклад в показатели детской смертности и инвалидизации, способствуя их увеличению. В перинатальный период, охватывающий внутриутробную жизнь с 28-й недели гестации и первую неделю после рождения, в организ-

ме плода и новорожденного происходят важные физиологические процессы, направленные на подготовку и адаптацию к внеутробной жизни. Течение этих физиологических процессов нередко сопровождается развитием отклонений. Перинатальную патологию диагностируют у новорожденных, перенесших перинатальную асфиксию и имеющих клинические проявления гипоксически-ишемического повреждения мозга, при этом патологическое состояние выявляют, в основном, анализируя кли-

нические проявления и наличие факторов перинатального риска. Лабораторных же методов или тестов, позволяющих четко прогнозировать либо усугублять диагноз и тяжесть состояния, на сегодняшний день не существует.

Роль генетических факторов в развитии и течении критических состояний у новорожденных изучена меньше. В литературе имеются разрозненные данные по влиянию генетического полиморфизма и мутаций на риск развития перинатальной патологии и неонатальных синдромов [1–5]. Комплексной оценки влияния полиморфных вариантов генов и их комбинаций с учетом патогенетических механизмов развития критических состояний у новорожденных ранее не проводили, что обусловило цель нашего исследования – изучить ассоциацию полиморфных вариантов генов ангиотензинпревращающего фермента (*ACE (I/D)*), рецептора ангиотензина II типа 1 (*AT2R1 (A1166C)*), фактора некроза опухолей (*TNF-α (G308A)*), метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR (C677T)*) и их комбинаций с риском развития перинатальной патологии и сокращением сроков гестации.

Материалы и методы. Обследованы 235 новорожденных с тяжелой перинатальной патологией, госпитализированные в специализированные отделения патологии новорожденных НДСБ «ОХМАТ-ДЕТ» (Киев) и отделение интенсивной терапии родильного дома г. Полтавы на 1–3-е сут после рождения. 119 детей с тяжелой перинатальной патологией родились с гестационным возрастом 28–37 недель, 116 детей – 38–40 недель. У всех 235 детей ранний неонатальный период сопровождался клиническими проявлениями перинатального гипоксически-ишемического повреждения нервной системы, которое у 201 ребенка (85,53 %) возникло на фоне перенесенной перинатальной асфиксии. Из 235 детей течение раннего перинатального периода осложнилось у 151 ребенка (64,26 %) появлением респираторного дистресс-синдрома (РДС), у 69 детей (29,36 %) – некротического энтероколита (НЭК), у 84 детей (35,74 %) – неонатальной желтухи. Критерием включения в исследование служило наличие тяжелой перинатальной патологии, критерием исключения – врожденные пороки и аномалии развития, наследственные заболевания. В спе-

циализированных отделениях для постановки диагноза врачами-неонатологами использованы стандартные клинические, инструментальные и лабораторные методы обследования. В группу контроля отобраны 110 клинически здоровых доношенных новорожденных, рожденных в срочных, физиологических родах с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов, не имеющих клинических симптомов перинатальных заболеваний и выписанных домой на 3–5-е сут. ДНК выделяли из пуповинной и периферической крови новорожденных с помощью набора реагентов «ДНК-сорб-В» (РФ), согласно протоколу фирмы-производителя. Полиморфные варианты генов *ACE (I/D)*, *AT2R1 (A1166C)*, *TNF-α (G308A)* и *MTHFR (C677T)* анализировали, используя методы полимеразной цепной реакции (ПЦР) и полиморфизма длины рестриционных фрагментов (ПДРФ) [6–8]. Условия амплификации и перечень эндонуклеаз рестрикции представлены в табл. 1. В зависимости от наличия или отсутствия соответствующих сайтов рестрикции в амплифицированном участке ДНК продукты рестрикции имели различную длину (табл. 1). Продукты ПЦР и ПДРФ детектировали в 2 %-м агарозном геле. Длину рестриционных фрагментов анализировали, сравнивая с маркерной ДНК.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6 для вычисления стандартного критерия χ^2 и определения соотношения шансов (Odds Ratio (OR)).

Результаты и обсуждение. При планировании данного исследования нами проведен отбор вероятных генов-кандидатов, согласно патогенетическим представлениям о механизмах развития перинатальной патологии. Анализ особенностей метаболических процессов у плодов и новорожденных в перинатальном периоде позволил выделить основные патогенетические звенья, подвергающиеся патологическим изменениям при развитии критических состояний, и возможные гены, ассоциированные с предрасположенностью к ним, что отражено на рис. 1.

Поддержание на должном уровне процессов кровообращения и сосудистого гомеостаза чрезвычайно важно при максимальном напряжении физиологических процессов во время родов и адаптации

Таблица 1
Условия определения полиморфных вариантов исследуемых генов

Ген	Условия амплификации		Эндонуклеаза рестрикции	Полиморфизм	Длина фрагментов после амплификации и рестрикции, п. н.
	Отжиг, °С	Количество циклов			
<i>ACE</i>	58	30	–	<i>I/D</i>	490, 190
<i>AT2R1</i>	65	35	<i>BstDeI</i>	<i>A1166C</i>	352, 238 и 114
<i>MTHFR</i>	70	35	<i>HinfI</i>	<i>C677T</i>	301, 176 и 125
<i>TNF-α</i>	60	35	<i>NcoI</i>	<i>G308A</i>	107, 87 и 20

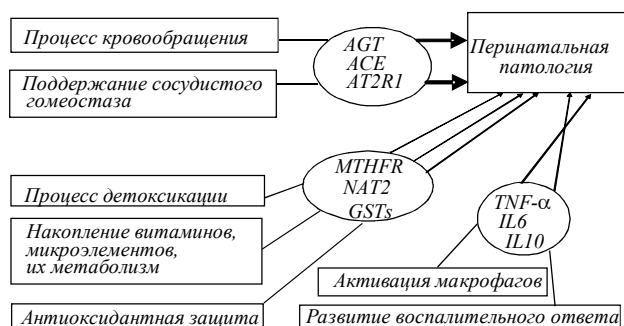


Рис. 1. Вероятные гены-кандидаты, ассоциированные с наследственной предрасположенностью к перинатальной патологии у новорожденных

в раннем неонатальном периоде. Продукты экспрессии генов *ACE* и *AT2R1* вовлечены в стабилизацию сосудистого и клеточного гомеостаза, функционального состояния эндотелия, процессов кровообращения [9, 10]. Делеционный полиморфизм гена *ACE* (DD-генотип), по литературным данным, ассоциирован с возрастанием активности ACE, что повышает тонус гладкой мускулатуры сосудов и склонность к острой ишемии [11]. Некоторые авторы предположили, что регуляция уровня растворимого ACE может быть связана с нарушением регуляции транскрипции или сплайсинга пре-мРНК гена *ACE*. Наличие генотипа II, как правило, создает протективный эффект по отношению к сердечно-сосудистым событиям в связи с тем, что при низкой активности фермента не происходит активации ангиотензина II и инактивации брадикинина. На возникновение дисфункции сосудистого эндотелия влияет также функциональная активность гена *AT2R1*. Носители различных генотипов гена *AT2R1* отличаются по эффективности связывания ангиотензина II, определяющего функциональное состояние сосудистой стенки. В литературных источ-

никах есть сведения о синергическом действии генотипа 1166CC гена *AT2R1* и генотипа DD гена *ACE* на риск развития патологических изменений в сердечно-сосудистой системе [11].

Указанные механизмы поддержания сосудистого гомеостаза чрезвычайно важны для новорожденных, поскольку в перинатальном периоде необходимо нормальное кровообращение в условиях краткосрочной и длительной гипоксии, а также в случае оказания реанимационной помощи при наличии критических состояний.

Необходимая физиологическая перестройка у новорожденного требует оптимальных метаболических превращений с учетом того, что возникающая гипоксия приводит к дисбалансу окислительных и антиокислительных процессов. Это, в свою очередь, стимулирует синтез провоспалительных цитокинов и способствует изменению сосудистого гомеостаза.

Активация провоспалительных цитокинов, в том числе TNF-α, происходит в ответ на многие стимулы – гипоксию, внутриутробное инфицирование, родовой стресс [12]. Показано, что у индивидуумов с генотипом AA в 308-м положении промоторной области гена *TNF-α* повышена транскрипционная активность последнего [13], то есть у таких лиц провоспалительный цитокин синтезируется в неадекватно увеличенном количестве, а под его влиянием в макрофагах и нейтрофилах резко возрастает образование пероксида водорода и других свободных радикалов, вследствие чего резко усиливается оксидативный стресс. Соответственно у индивидуумов с генотипом 308GG – нормальная транскрипционная активность гена, что не приводит к избыточному продуцированию цитокина

Таблица 2

Распределение генотипов исследуемых генов у доношенных и недоношенных новорожденных

Ген	Генотип	Недоношенные больные		Доношенные больные		χ^2	OR	CI
		n	%	n	%			
ACE (I/D)	II	15	12,61	23	19,83	2,26	1,71	0,84–3,48
	ID	69	57,98	60	51,72	0,93	0,78	0,46–1,30
	DD	35	29,41	33	28,45	0,03	0,95	0,54–1,68
AT2R1 (A1166C)	1166AA	67	56,30	61	52,58	0,33	0,86	0,51–1,44
	1166AC	36	30,25	47	40,52	2,71	1,53	0,92–2,69
	1166CC	16	13,45	8	6,90	2,75	0,48	0,20–1,16
TNF- α (G308A)	308GG	51	42,86	50	43,10	0,00	1,01	0,60–1,69
	308GA	55	46,02	59	50,86	0,51	1,20	0,72–2,01
	308AA	13	10,92	7	6,03	1,80	0,52	0,20–1,36
MTHFR (C677T)	677CC	48	40,34	49	42,24	0,09	1,08	0,64–1,82
	677CT	51	42,86	63	54,31	3,08	1,58	0,95–2,65
	677TT	20	16,81	4	3,45	11,43	5,66	1,87–17,1*

*p < 0,05.

TNF- α . У новорожденных с генотипом AA в ответ на неблагоприятное течение перинатального периода или родовой стресс будет гиперпродуцироваться провоспалительный цитокин TNF- α , что вызывает необратимые изменения, способствующие развитию перинатального гипоксического повреждения, кардиоваскулярных, сердечно-сосудистых нарушений и апоптоза.

Миссенс-мутация C677T в гене MTHFR снижает каталитическую активность соответствующего фермента в среднем на 35–70 % от нормального значения за счет изменения его термостабильности. Для ряда полиморфных вариантов гена MTHFR показано их влияние на процесс расхождения хромосом и внутриутробное развитие [14]. Так, генотипы 677CT и 677TT ассоциированы с появлением пороков развития и другими нарушениями у плода из-за возникающего дефицита метильных групп, необходимых для процессов пролиферации и дифференциации клеток, а также повышения уровня гомоцистеина, оказывающего токсический эффект. Но одними из наиболее важных механизмов реализации неблагоприятного воздействия полиморфных вариантов гена MTHFR в перинатальном периоде можно считать развитие эндотелиальной дис-

функции и снижение антиоксидантной защиты у новорожденных с генотипами 677CT и 677TT.

Проведенный нами предварительный анализ показал, что исследуемые в данной работе полиморфные варианты генов являются наиболее важными для нормального течения метаболических процессов в перинатальном периоде. Модификации структуры генов и их функциональной активности служат ключевыми факторами в развитии перинатальной патологии и могут способствовать сокращению срока гестации из-за накопления во внутриутробном периоде функциональных изменений, ухудшающих адаптацию плода к внутриутробным условиям жизни.

В табл. 2 и 3 представлены результаты проведенного нами изучения полиморфных вариантов генов ACE, AT2R1, MTHFR, TNF- α . Анализ частоты полиморфных вариантов у доношенных и недоношенных больных детей выявил (табл. 2), что снижение сроков гестации достоверно ассоциируется лишь с гомозиготным вариантом 677TT по гену MTHFR ($\chi^2 = 11,43$, OR = 5,66 (1,87–17,1)).

В предыдущей работе [3] нами установлено, что при всех разновидностях перинатальной патологии такой генотип имели преимущественно (в

Таблица 3

Распределение частот генотипов по генам *ACE*, *AT2R1*, *MTHFR* и *TNF-α* у новорожденных с перинатальной патологией и в группе контроля

Локус	Больные		Контроль		Статистические параметры			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	χ^2	OR	95 % CI	<i>p</i>
<i>ACE</i> (I/D)								
Генотип								
II	38	16,17	51	46,36	35,68	0,22	0,13–0,37	<0,001
ID	129	54,89	44	40,00	6,65	1,83	1,15–2,89	<0,01
DD	68	28,94	15	13,64	9,6	2,58	1,40–4,76	<0,01
<i>AT2R1</i> (A1166C)								
Генотип								
1166AA	128	54,47	84	76,36	15,16	0,37	0,22–0,62	<0,01
1166AC	83	35,32	24	21,82	6,38	1,96	1,16–3,31	<0,05
1166CC	24	10,21	2	1,82	7,58	6,14	1,42–26,47	<0,05
<i>MTHFR</i> (C677T)								
Генотип								
677CC	97	41,28	68	61,82	12,67	0,43	0,27–0,69	<0,05
677CT	114	48,51	37	33,63	6,74	1,86	1,16–2,98	<0,05
677TT	24	10,21	5	4,55	3,13	2,39	0,89–6,44	>0,05
<i>TNF-α</i> (G308A)								
Генотип								
308GG	101	42,98	80	72,73	16,45	0,28	0,17–0,46	<0,01
308AG	114	48,51	28	25,45	26,59	2,86	1,67–4,55	<0,001
308AA	20	8,51	2	1,82	5,62	5,02	1,15–21,89	<0,05

5–7 раз чаще) недоношенные дети, в то время как в общей группе больных новорожденных повышение частоты генотипа 677TT оказалось недостоверным, что еще раз подтверждает ассоциацию этого генотипа с уменьшением срока гестации.

В связи с тем, что статистически значимых различий в распределении полиморфных вариантов генов *ACE*, *AT2R1* и *TNF-α* у доношенных и недоношенных больных новорожденных (табл. 2) обнаружено не было, в дальнейшей работе результаты генотипирования сравнивали для единой группы всех детей с перинатальной патологией и группы контроля, а для гена *MTHFR* проведен дополнительный анализ.

Как видно из данных табл. 3, для всех исследуемых полиморфных вариантов генов *ACE*, *AT2R1*, *TNF-α*, *MTHFR*, кроме одного (677TT генотип по гену *MTHFR*), выявлены статистически достоверные различия в частотах генотипов: 1) повышение частоты в группе больных (DD, ID – гена *ACE*; 1166CC, 1166AC – гена *AT2R1*; 677CT – гена *MTHFR*; 308AA, 308AG – гена *TNF-α*), что свидетельствует об ассоциации этих генотипов с повышенным риском развития перинатальной патологии, при этом для гомозигот риск оказался почти в 2 раза выше, чем для гетерозигот; 2) снижение частоты у больных по сравнению с контролем (II – гена *ACE*; 1166AA – гена *AT2R1*; 677CC – гена

Таблица 4
Анализ значимых комбинаций исследуемых генотипов генов ACE, AT2R1, MTHFR, TNF-α

Комбинация генотипов	Больные, n = 235		Контроль, n = 110		Статистические параметры			
	n	%	n	%	χ ²	OR	95 % CI	p
<i>ACE/TNF-α</i>								
ID/AG	75	31,9	13	11,82	15,93	3,5	1,84–6,64	< 0,05
II/GG	31	13,19	42	38,18	28,05	0,25	0,14–0,42	< 0,05
<i>ACE/MTHFR</i>								
DD/CT	39	16,6	6	5,45	8,2	3,45	1,41–8,41	< 0,05
ID/CT	59	25,11	17	15,45	4,06	1,83	1,01–3/33	< 0,05
II/CC	20	8,51	37	33,64	34,3	0,18	0,10–0,34	< 0,001
<i>ACE/AT2R1</i>								
II/AA	13	5,52	50	45,45	56,74	0,07	0,04–0,14	< 0,001
<i>TNF-α/MTHFR</i>								
AG/CT	59	25,11	12	10,91	9,24	2,74	1,40–5,34	< 0,05
GG/CC	42	17,87	52	47,27	32,67	0,24	0,14–0,39	< 0,001
<i>TNF-α/AT2R1</i>								
AG/AC	35	14,89	7	6,36	5,1	2,58	1,11–6,00	< 0,05
GG/AA	51	21,70	63	57,27	42,85	0,21	0,13–0,34	< 0,001
<i>ACE/AT2R1/MTHFR/TNF-α</i>								
II/AA/CC/GG	6	2,55	30	27,27	48,99	0,07	0,03–0,17	< 0,001

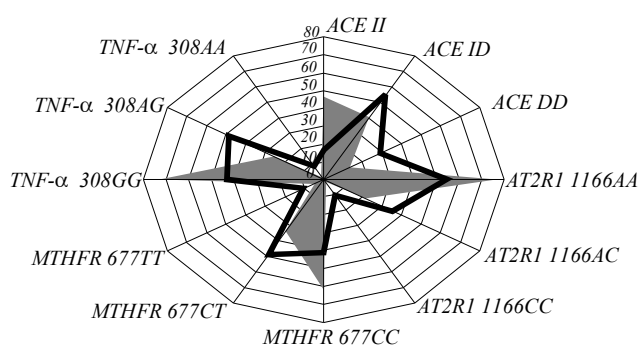


Рис. 2. Сравнительный анализ распределения частот генотипов по исследуемым генам: серым цветом выделена группа контроля; белым – новорожденные с перинатальной патологией

MTHFR; 308GG – гена *TNF-α*), характеризующее протективное действие указанных генотипов. Высокая достоверность полученных результатов подтверждает участие отобранных нами для анализа генов в патогенезе тяжелой перинатальной патологии.

Раздельный анализ полиморфных вариантов гена *MTHFR* у доношенных и недоношенных новорожденных с перинатальной патологией по сравнению с контролем продемонстрировал, что у больных новорожденных по отношению к с новорожденным контрольной группы частота генотипа 677ТТ повышена только для недоношенных (обращает на себя внимание тот факт, что в целом по группе больных (табл. 3) повышение частоты генотипа 677ТТ было статистически не достоверным), 677СТ – для доношенных с перинатальной патологией, в то время как частота генотипа 677СС статистически достоверно снижена у больных доношенных и недоношенных новорожденных в равной степени. То есть наличие Т-аллеля в гомозиготном или гетерозиготном состоянии также есть фактором риска в развитии перинатальной патологии независимо от гестационного возраста.

На рис. 2 проиллюстрировано выявленную нами разнонаправленность влияния гомозигот с различными аллельными вариантами каждого из четырех генов на развитие перинатальной патологии (неблагоприятный эффект гомозиготности по одному аллелю и протективный – для гомозигот по другому).

Нами проанализированы все возможные комбинации полиморфных вариантов изучаемых генов, при этом некоторые комбинации выявлены у единичных пациентов, а некоторые не встречались вообще. В табл. 4 представлены только комбинации исследованных нами генов, частоты которых достоверно отличались у больных и здоровых новорожденных.

При сопоставлении данных табл. 3 и 4 установлено наличие потенцирующего эффекта сочетания некоторых полиморфных вариантов в генотипе новорожденных на развитие перинатальной патологии: 1) возрастание риска для комбинации в генотипе ID варианта гена *ACE* и генотипе AG варианта гена *TNF-α* (при сочетании указанных полиморфных вариантов OR возрастает до 3,5 в сравнении с присутствием только одного из этих вариантов – OR = 1,83 и 2,86 соответственно), а также для комбинации DD варианта гена *ACE* и CT варианта гена *MTHFR* (OR = 3,45 при сочетании вариантов против 2,58 и 1,86, соответственно, для отдельных полиморфных вариантов); 2) существенное уменьшение риска перинатальной патологии при комбинации в генотипе полиморфных вариантов с доказанным в нашем исследовании протективным действием: наиболее значимое снижение риска в 14,23 раза при комбинации II варианта гена *ACE* и AA варианта гена *AT2R1*, что подтверждается уменьшением показателя OR до 0,07 против 0,22 и 0,37 для отдельных соответствующих вариантов при высокой степени достоверности ($\chi^2 = 56,74$, $p < 0,001$), а также II гена *ACE*/CC гена *MTHFR* (в 5,45 раза), GG гена *TNF-α*/AA гена *AT2R1* (в 4,84 раза), GG гена *TNF-α*/CC гена *MTHFR* (в 4,12 раза), GG *TNF-α*/II гена *ACE* (в 3,97 раза).

Как видно из данных табл. 4, максимально потенцирующий эффект присущ именно комбинации II варианта гена *ACE*/AA варианта гена *AT2R1*, так как даже увеличение в генотипе индивидуума коли-

чества протективных гомозиготных вариантов до четырех не влияет ни на степень риска (OR = 0,07), ни на степень достоверности ($p = 0,001$).

Оценка корреляции генотип/фенотип по результатам данной работы будет представлена в отдельном сообщении.

Изучение распределения полиморфных вариантов исследуемых нами генов и их комбинаций, а также результаты статистического анализа свидетельствуют о наличии у новорожденных генетической предрасположенности к развитию критических состояний в раннем неонатальном периоде и сокращению гестационного возраста.

Выявленная нами генетическая предрасположенность к возникновению перинатальной патологии у новорожденных наряду с дальнейшими исследованиями и разработками будут способствовать созданию персонифицированных протоколов профилактики и лечения критических состояний.

N. G. Gorovenko^{1,3}, S. P. Kyryachenko^{1,2}, Z. I. Rossokha^{2,3}

Study on association of the polymorphic variants of *ACE* (I/D), *AT2R1* (A1166C), *TNF-α* (G308A), *MTHFR* (C677T) genes and their combinations with the risk of development of perinatal pathology and gestation reduction

¹P. L. Shupik National medical academy of post-graduate education 9, Dorohozhytska St., Kyiv, Ukraine, 04112

²Reference-center of molecular diagnostic MH of Ukraine 9, Dorohozhytska St., Kyiv, Ukraine, 04112

³State Organization of Genetic and Regenerative Medicine NAMS Ukraine 67, Vyshhorodska St., Kyiv, Ukraine, 04114

Summary

Aim. To study the association of the polymorphic variants of *ACE* (I/D), *AT2R1* (A1166C), *TNF-α* (G308A), *MTHFR* (C677T) genes and their combinations with the risk of perinatal pathology and gestation reduction. **Methods.** The polymorphic variants of genes were analyzed by PCR and RFLP in 235 newborns with severe perinatal pathology and 110 clinically healthy term newborns. **Results.** An increased risk of severe perinatal pathology was associated with such genotypes: DD and ID (*ACE*), 1166AC, 1166CC (*AT2R1*), 677CT (*MTHFR*), 308AA and 308AG (*TNF-α*), this risk for homozygotes is almost 2-fold higher than for heterozygotes. Reduction of terms of gestation is associated with the genotype 677TT (*MTHFR*), and resistance to diseases in the perinatal period – with the genotype II (*ACE*) and 1166AA (*AT2R1*), 677CC (*MTHFR*) and the 308GG (*TNF-α*), particularly when combined. **Conclusions.** The identified associations evidence the role of polymorphic variants of *ACE*, *AT2R1*, *TNF-α*, *MTHFR* genes in the

development of severe perinatal pathology and can be used for its early prediction with subsequent correction of treatment.

Keywords: perinatal pathology, polymorphism, ACE, AT2R1, TNF- α , MTHFR genes.

Н. Г. Горovenko, С. П. Кур'яченко, З. І. Россоха

Вивчення асоціації поліморфних варіантів генів ACE (I/D), AT2R1 (A1166C), TNF- α (G308A), MTHFR (C677T) та їхніх комбінацій з ризиком розвитку перинатальної патології і скороченням термінів гестації

Резюме

Мета. Вивчити асоціацію поліморфних варіантів генів ACE (I/D), AT2R1 (A1166C), TNF- α (G308A), MTHFR (C677T) та їхніх комбінацій з ризиком розвитку перинатальної патології і скороченням термінів гестації. **Методи.** Поліморфні варіанти генів аналізували методами полімеразної ланцюгової реакції та поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів у 235 новонароджених з важкою перинатальною патологією та в 110 клінічно здорових доношених новонароджених. **Результати.** Підвищений ризик розвитку важкої перинатальної патології обумовлений генотипами DD і ID (ACE), 1166AC, 1166CC (AT2R1), 677CT (MTHFR), 308AA і 308AG (TNF- α), причому для гомозигот він майже вдвічі вищий, ніж для гетерозигот. Скорочення термінів гестації пов'язане з генотипом 677TT (MTHFR), а резистентність до виникнення захворювань в перинатальному періоді – з генотипом II (ACE), 1166AA (AT2R1), 677CC (MTHFR) і 308GG (TNF- α), особливо при їхньому поєднанні. **Висновки.** Виявлені асоціації свідчать про роль поліморфних варіантів генів ACE, AT2R1, TNF- α і MTHFR у розвитку важкої перинатальної патології і можуть бути використані для раннього прогнозування її виникнення з подальшим коригуванням тактики лікування.

Ключові слова: перинатальна патологія, поліморфізм, гени ACE, AT2R1, TNF- α , MTHFR.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Miller S. P., Wu Y. W., Lee J., Lammer E. J., Iovannisci D. M., Glidden D. V., Bonifacio S. L., Collins A., Shaw G. M., Barkovich A. J., Ferriero D. M. Candidate gene polymorphisms do not differ between newborns with stroke and normal controls // Stroke.–2006.–37, N 11.–P. 2678–2683.
2. Rubens C. E., Gravett M. G., Victora C. G., Nunes T. M., GAPPSS Review Group. Global report on preterm birth and still-birth (7 of 7): mobilizing resources to accelerate innovative solutions (Global Action Agenda) // BMC Pregnancy Child-birth.–2010.–10, Suppl 1.–P. S7.

3. Gorovenko N. G., Kyryachenko S. P., Rossokha Z. I. Association of 677TT polymorphic variant methylenetetrahydrofolat reductase gene to reduced duration of gestation and development of perinatal pathology of newborn // Pediatriya, Akusherstvo i Ginekologiya.–2010.–72, N 6.–P. 15–20.
4. Gorovenko N. G., Kyryachenko S. P., Rossokha Z. I. The role of G308A polymorphism of TNF- α gene in the development of perinatal pathology in newborns // Zdorovie zhenshchiny.– 2010.– N 5.– P. 180–184.
5. Gorovenko N. G., Kyryachenko S. P., Rossokha Z. I. Association of ACE and AT2R1 genes polymorphic variants with the development of perinatal pathology in newborns // Medychni Perspektyvy.– 2010.– 15, N 4.–P. 28–33.
6. Lechin M., Miguel A., Quinones M., Omran A., Hill R., Yu Q.-T., Rakowski H., Wigle D., Liew C. C., Sole M., Roberts R., Marian A. J. Angiotensin-I converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy // Circulation.–1995.–92, N 7.–P. 1808–1812.
7. Bokodi G., Treszl A., Derzbach L., Balogh A., Vasarhelyi B. The association of the carrier state of the tumor necrosis factor-alpha (TNFalpha)-308A allele with the duration of oxygen supplementation in preterm neonates // Eur. Cytokine Netw.–2005.– 16, N 1.–P. 78–80.
8. Weisberg I., Tran P., Christensen B., Sibani S., Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity // Mol. Genet. Metab.–1998.–64, N 3.–P. 169–172.
9. Eliseeva Yu. E. Angiotensin-converting enzyme and its physiological role // Vopr. Med. Khim.–2001.–47, N 1.–P. 43–54.
10. Ivanova M. V., Sidorov A. G., Filimonenkova V. A. Role of endothelial dysfunction in the development of multiple organ failure in newborns with perinatal hypoxia // Suchasna Pediatriya.–2006.–10.–P. 148–151.
11. Minushkina L. O., Zateyschikov D. A., Kudryashov O. Endothelial dysfunction: association with polymorphism of the gene receptor (type 1) angiotensin II in patients with coronary heart disease // Kardiologiya.–2000.–12, N 1.–P. 101–106.
12. Shunko E., Konchakovskaya T. The role of TNF- α , IL-1 β and IL-6 in hypoxic-ischemic central nervous system of newborns // Pediatriya, Akusherstvo i Ginekologiya.–2002.–N 1.–P. 15–19.
13. Simbirtsev A. S., Gromova A. Yu. Functional gene polymorphisms of the molecules regulating inflammation // Cytokines and Inflammation.–2005.–4, N 1.–P. 3–10.
14. Beskorovainaya T. S., Gudzenko S., Tverskaya S. M., Poliakov A. V. Association of polymorphic alleles of folate genes exchange with habitual miscarriage // Problemy Reproduktsii.– 2006.–N 1.– P. 53–60.

UDC 575.191:616-053.032-06:618.3

Received 18.01.11