

УДК 618.2:[576.8.095.52:575.113](5071.6)

© Коллектив авторов, 2013.

СТРУКТУРА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ФОЛАТНОГО ЦИКЛА (MTHFR) У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН КОРЕННОГО И ПРИШЛОГО НАСЕЛЕНИЯ

С. В. Супрун, Т. Н. Ларина, В. К. Козлов, Г. В. Чижова, О. Н. Морозова, О. С. Кудряшова
 Лаборатория перинатальной и детской патологии (зав. – член-корр. РАМН, профессор В. К. Козлов), Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Сибирского отделения РАМН – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства (директор – член-корр. РАМН, профессор В. К. Козлов); 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49, корп. 1; E-mail: evg-suprun@yandex.ru.

THE STRUCTURE OF THE POLYMORPHISM GENE OF THE FOLATE CYCLE IN PREGNANT WOMEN WITHIN THE INDIGENOUS AND OUT-MIGRANT POPULATION

S. V. Suprun, T. N. Larina, V. K. Kozlov, G. V. Chizhova, O. N. Morozova, O. S. Kudryashova

SUMMARY

We have examined 369 indigenous and out-migrant pregnant women living in the Preamurye Region by the method of allele-specific polymerase chain reaction. Comparative characteristics are presented for the frequency of polymorphism of methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR) as a function of the ethnicity and generation order for a group of out-migrant come women. The normal genotype was seen in 42,8% of the out-migrant pregnant women and in 29,1% of the indigenous group. The heterozygous variant of the genotype under study has been detected in 50,3% and 65,8% of cases, the homozygous variant has been revealed in 6,9% and 5,1% of women, respectively. The data obtained concerns the structure of mutations in this gene for the indigenous and out-migrant population as function of their residence place and/or generation order on the Russian Far East. These results have a diagnostic significance and substantiate individual approach to treatment and prevention of the disease.

СТРУКТУРА ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ФОЛАТНОГО ЦИКЛУ (MTHFR) У ВАГІТНИХ ЖІНОК КОРИННОГО ТА ПРИЙШЛОГО НАСЕЛЕННЯ

С. В. Супрун, Т. М. Ларіна, В. К. Козлов, Г. В. Чижова, О. Н. Морозова, О. С. Кудряшова

РЕЗЮМЕ

Методом алей-специфічної полімеразної ланцюгової реакції обстежено 369 вагітних жінок прийшлого і корінного населення, що проживають в умовах Приамурського регіону. Надана порівняльна характеристика по частоті поліморфізму гена метіленететрагідрофолатредуктази (MTHFR) залежно від етнічної приналежності і порядку покоління для групи прийшлих жінок. Нормальний генотип зустрічався у 42,8% вагітних прийшлого і 29,1% – корінного населення. Гетерозіготний варіант досліджуваного генотипу виявлено в 50,3% і 65,8% випадків, гомозиготний – у 6,9% і 5,1% жінок відповідно. Представлено дані по структурі мутацій в цьому гені у жінок прийшлого населення з урахуванням давності їх проживання (покоління) на Далекому Сході. Отримані результати мають діагностичну значимість і вимагають персоналізованого підходу до проведення лікувально-профілактичних заходів.

Ключевые слова: беременные женщины, гены фолатного цикла, пришлое и коренное население.

За последние годы изучение геномного разнообразия в мировых популяциях получило бурное развитие благодаря полной расшифровке генома человека. На сегодняшний день в результате многочисленных исследований накоплен большой массив клинических данных, которые позволяют выделить аномальное содержание гомоцистеина, дефицит фолиевой кислоты, а также полиморфизмы генов фолатного цикла в отдельную группу причин, вызывающих различные нарушения репродуктивного здоровья человека, в том числе осложненное течение беременности, патологию развития плода. Ключевым ферментом фолатного цикла является 5,10-метилентетрагидрофолат-редуктаза (MTHFR), которая переводит фолиевую кислоту

в ее активную форму 5-метилтетрагидрофолат. Ген MTHFR локализуется на коротком плече хромосомы 1 (1p36.3) и состоит из 11 экзонов. Длина всего кодирующего региона составляет около 1980 пар нуклеотидов. Миссенс-мутация С677Т, связанная с замещением цитозина на тимин в положении 677, вызывает замену аланина на валин (p.Ala222Val) в каталитическом домене белка-фермента, приводя к снижению его активности у гомозиготного варианта по полиморфному аллелю на 70,0%, у гетерозиготных генотипов – на 35,0%. Гомозиготность по аллелю 677Т приводит к значительному повышению уровня гомоцистеина, особенно на фоне низкого содержания фолата в плазме крови [1, 4, 6, 9].

Гетерозиготность по МТНFR встречается чаще (42,0-56,0%), чем гомозиготность (8,0-10,0%), и также может влиять на состояние обмена фолиевой кислоты и течение беременности. Распространенность полиморфизмов генов системы фолатного цикла и их патогенетическая роль в генезе различных патологических состояний во многом зависит от географической и этнической принадлежности индивидов. По данным ряда исследований, мутантные генотипы МТНFR распределены в популяциях с высокой гетерогенностью. Так, например, частота генотипа ТТ варьирует от 26,0% (у жителей Испании) до 1,0% (в Афроамериканской популяции); в азиатских популяциях – от 13,0-29,0% (у жителей Японии и Китая) до 2,5% (у казахов). На территории России и стран СНГ высокий процент данного полиморфизма зарегистрирован в Москве (22,0%), Омске (13,5%), Харькове (11,4%) [2, 3, 5-8, 10, 11].

Целью наших исследований явилось определение частоты встречаемости и структуры полиморфизма гена фолатного цикла (МТНFR) у женщин пришлого и коренного населения Приамурского региона для дальнейшей оптимизации лечебно-профилактических мероприятий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 369 беременных женщин пришлого и коренного (нанайцы) населения, проживающих в условиях городской (г. Хабаровск) и сельской (Нанайский район) местности Приамурского региона, вставших на учет в женских консультациях на ранних сроках гестации, методом случайной выборки. Забор крови проводился в утренние часы, натощак. Исследования генетического полиморфизма состояли из этапа пробоподготовки и непосредственного определения с использованием метода аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованные женщины были условно разделены на 3 группы: городские пришлое, сельские пришлое и сельские коренные. Проведенная сравнительная характеристика по частоте встречаемости полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR) показала, что достоверного различия в показателях нормального гомозиготного (СС), гетерозиготного (СТ) и мутантного гомозиготного (ТТ) генотипов МТНFR у беременных городского и сельского пришлого населения не обнаружено (табл. 1).

Таблица 1

Частота генотипов гена МТНFR (С677Т) у женщин пришлого и коренного населения Приамурского региона

Генотипы	Городские пришлое		Сельские пришлое		Пришлое		Сельские коренные	
	п	%	п	%	п	%	п	%
СС	88	44,4	36	39,1	124	42,8	23	29,1*
СТ	97	49,0	49	53,3	146	50,3	52	65,8
ТТ	13	6,6	7	7,6	20	6,9	4	5,1
Всего	198	100,0	92	100,0	290	100,0	79	100,0

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий с группой пришлое женщин.

Однако достоверно отличалась сниженная в 1,5 раза частота встречаемости нормального генотипа у жительниц коренного населения – 29,1% против 42,8% у пришлое женщин ($p < 0,05$). Такая же тенденция отмечена и при оценке распространенности мутантного гомозиготного варианта полиморфизма, что, естественно, привело к увеличению процента полиморфизма в виде гетерозиготного типа у коренного населения (65,8% против 50,3% у пришлое).

Стремительные социально-экономические преобразования современного общества обусловили формирование популяций нового типа (урбанизированные и пришлое популяции), резко отличающихся по своей генетико-демографической структуре от популяций коренных народностей, в значительной степени сохранивших традици-

онный демографический уклад. Доля населения, проживающего в урбанизированных условиях, в ряде регионов стремительно увеличивается, сельские населенные пункты быстро меняют свой демографический облик. Генетическое равновесие в популяциях может нарушаться давлением спонтанных мутаций, возникающих с определенной частотой в каждом поколении. Сохранение или же элиминация этих мутаций зависит от того, благоприятствует ли им естественный отбор или противодействует.

В связи с этим, большой интерес вызывает анализ структуры мутаций в данном гене у женщин пришлое населения с учетом давности их проживания (паритет поколения наблюдаемой беременной по матери) на Дальнем Востоке (рис. 1, 2).

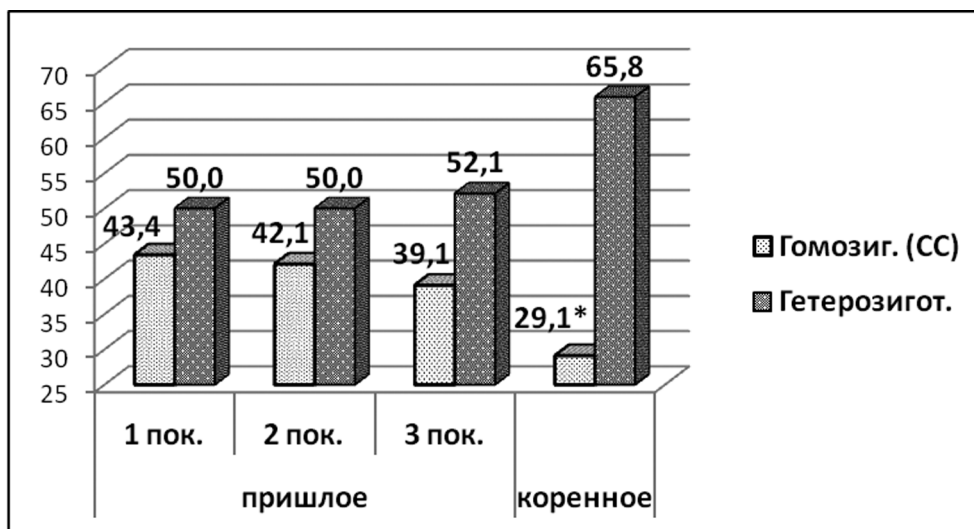


Рис. 1. Частота встречаемости генотипов гена MTHFR (C677T) у женщин пришлого и коренного населения (вариант гомозиготный – CC, гетерозиготный – CT).

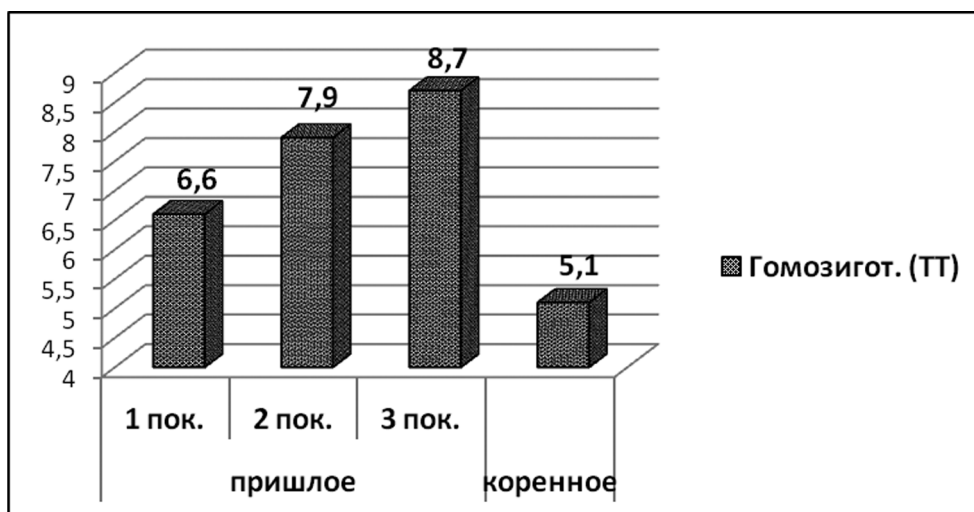


Рис. 2. Частота встречаемости генотипов гена MTHFR (C677T) у женщин пришлого и коренного населения (вариант гомозиготный – TT).

При сохраняющейся частоте встречаемости гетерозиготного полиморфизма гена MTHFR по C677T (50,0-52,1% случаев) у жительниц пришлого населения в течение трех поколений, имеется четкая тенденция к увеличению гомозиготного (TT) мутантного генотипа (6,6% и 8,7%) и, соответственно, некоторому снижению гомозиготного (CC) нормального варианта (43,4% и 39,1%). У женщин коренного населения (нанайки) при сниженном проценте гомозиготного нормального (CC) генотипа до 29,1% и гомозиготного мутантного варианта до 5,1% отмечено повышение гетерозиготного полиморфизма (CT) в сравнении с пришлоем населением (рис. 1, 2). Отсутствие достоверных различий вполне объяснимо недостаточностью большой выборкой для популяционных исследований (290 человек пришлого населения), невозможностью оценки поколений с учетом линии отца.

ВЫВОДЫ

1. Таким образом, полученные нами данные при обследовании беременных женщин пришлого и коренного населения на примере Приамурского региона дополнили сведения по распространенности полиморфизма гена MTHFR. Анализ структуры и частоты встречаемости данного генетического фактора с учетом давности проживания пришлого населения (поколения по линии матери) на Дальнем Востоке позволит в некоторой мере приблизиться к пониманию не только эволюционных процессов, происходящих в прошлом, но и оценить те закономерности, которые определяют формирование генофондов популяций будущего.

2. В ходе онтогенеза происходит процесс реализации генетической информации, полученной от родителей. Прослеживая судьбу мутаций в той или иной

популяции, можно говорить о ее адаптивной ценности, что является целью для дальнейших исследований.

3. Дальневосточный регион, характеризующийся своими биогеохимическими, филогенетическими и демографическими особенностями, может быть некой моделью изучения данного направления.

4. В связи с тем, что мутации MTHFR играют определенную роль в развитии акушерских осложнений и репродуктивных потерь, полученные нами результаты имеют диагностическую значимость, и требуют персонифицированного подхода к проведению лечебно-профилактических мероприятий. Необходимо включение данных исследований в диагностический алгоритм на этапе прегравидарной подготовки или в ранние сроки гестации для формирования групп риска, что позволит проводить патогенетически обоснованную и своевременную коррекцию выявленных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимические и генетические критерии фолатного метаболизма и нарушения эмбриогенеза человека / Е. Г. Деревянчук, Е. В. Машкина, К. А. Коваленко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 4. – С. 14.

2. Генетические факторы риска акушерских осложнений при самопроизвольной беременности и беременности после вспомогательных репродуктивных технологий / Н. В. Александрова, А. Е. Донников, О. Р. Баев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 2. – С. 16–23.

3. Генетическое разнообразие и структура галлотипов локуса MTHFR в якутской популяции / Е. А. Трифонова, М. Г. Спиридонова, А. Н. Ноговицина [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2009. – № 2 (26). – С. 42–45.

4. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности / Е. А. Трифонова, Т. В. Габидулина, Т. А. Агаркова [и др.] // Акушерство и

гинекология. – 2011. – № 2. – С. 8–15.

5. Закономерная связь между развитием некоторых эпигенетических болезней и нарушением метилирования ДНК вследствие дефицита ферментов фолатного цикла / Е. Я. Гречанина, В. Н. Лесовой, В. В. Мясоедов [и др.] // Ультразвуковая перинатальная диагностика. – 2010. – № 29. – С. 27–59.

6. Медяникова И. В. Распространенность генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбогеморрагическими осложнениями гестационного периода, в когорте беременных женщин российской популяции / И. В. Медяникова, Ж. В. Гудинов, Ж. В. Гудинов. – Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4. – С. 10–15.

7. Полиморфизм C677T гена MTHFR у больных псориазом / А. М. Федота, П. П. Рыжко, Л. В. Роценюк [и др.] // Вестник Харьковского национального университета. – 2010. – № 12. – С. 37–41.

8. Рапильбекова Г. К. Генетический полиморфизм метилентетрагидрофолатредуктазы, гипергомоцистеинемия и дефицит фолата как факторы риска развития синдрома потери плода / Г. К. Рапильбекова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. 56, № 3. – С. 75–78.

9. Фетисова И. Н. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека / И. Н. Фетисова, А. С. Добролюбов, М. А. Липин // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. X., № 1. – С. 91–96.

10. Genetic polymorphisms involved in folate metabolism and elevated plasma concentrations of homocysteine: maternal risk factors for Down syndrome in Brazil / J. M. Biselli, E. M. Goloni-Bertollo, B. L. Zampieri [et al.] // Genetics and Molecular Research. – 2008. – № 7 (1). – P. 33–42.

11. Variations in folate pathway genes are associated with unexplained female infertility / Signe Altmäe, Anneli Stavreus-Evers, Jonatan R. Ruiz [et al.] // Fertility and Sterility. – 2010. – Vol. 94, Issue 1. – P. 130–137.