

УДК 616-053.31616-035.5/7-008.9-007

Н.К. Ходжамова¹, Х.Я. Каримов², З.Ж. Рахманкулова¹, К.Т. Бобоев²

Характеристика частоты генетических факторов фолатного обмена у новорожденных с задержкой внутриутробного развития

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан²Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови МЗ РУз, г. Ташкент

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.1(81):121-126; doi 10.15574/SP.2017.81.121

Цель: изучение частоты распределения и оценка взаимосвязи полиморфных вариантов гена *MTHFR* (C677T) у новорожденных с задержкой внутриутробного развития при симметричном и асимметричном варианте.

Пациенты и методы. Обследовано 300 новорожденных детей. Морфофункциональная и нейромышечная зрелость оценивались по шкале Баллард, Деметьевой. Выделение молекулы ДНК из периферической крови проводили при помощи набора «АмплиПрайм РИБО-преп». Детекцию полиморфизма проводили с использованием тест-систем ООО НПФ «Литех». Амплификацию проводили с помощью термоциклера GeneAmp PCR-system 9700.

Результаты. Анализ распределения генотипов полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* выявил самостоятельный характер его ассоциированности с риском серьезных нарушений в развитии плода, что доказывает участие аллельного варианта rs1801133T в патогенетическом механизме нарушений регуляции фолатного метаболизма. При гомозиготном генотипе T/T значительно выше отношение шансов развития заболевания по сравнению с гетерозиготным генотипом C/T.

Выводы. Установленные неблагоприятные генотипические варианты полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR*, ответственного за обмен фолиевой кислоты, могут быть маркерами развития задержки внутриутробного развития плода, что целесообразно учитывать при определении группы риска беременных женщин.

Ключевые слова: новорожденный, задержка внутриутробного развития, гены, фолатный обмен, факторы риска.

Введение

В структуре патологии перинатального периода, заболеваемости и смертности в настоящее время задержка внутриутробного развития (ЗВУР) продолжает занимать одно из первых мест. По данным экспертов ВОЗ, частота ЗВУР в Центральной Азии достигает 31,1%, в США — 10–15%, в России — 2,4–17%, а в популяции детей, родившихся недоношенными, — 5,6% [3].

Несмотря на многолетние исследования различных аспектов патогенеза, диагностики и терапии ЗВУР плода, до сих пор остается ряд спорных и нерешенных вопросов, что определяет необходимость более углубленного изучения данной патологии [6]. В настоящее время особый интерес вызывает изучение роли генетических факторов риска у новорожденных со ЗВУР.

Фолатный цикл представляет собой сложный многоступенчатый процесс, контролируемый ферментами, которые в качестве коферментов имеют производные фолиевой кислоты. В фолатном цикле участвуют более десятка ферментов, основные из которых — *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *MTHFD1*, *DHFR*, *VNMT*, *SHMT1*, *CBS* [4].

Установлена связь генетических вариантов *MTHFR* с патологией беременности, невынашиванием, развитием дефектов нервной трубки

(*spinabifida*, анэнцефалия), незаращением верхней губы и/или неба, синдромом Дауна.

Дефицит фолиевой кислоты и витаминов B₁₂ и B₆, а также нарушение функции метаболизирующих гомоцистеин ферментов (5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), метионинсинтазаредуктазы (*MTRR*)) приводит к накоплению гомоцистеина в клетках и повышению общего уровня гомоцистеина в плазме. Повышенные концентрации гомоцистеина являются цитотоксичными. В поздних триместрах беременности гипергомоцистеинемия обуславливает развитие хронической плацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии [6].

У беременных с плацентарной недостаточностью и антенатальной гибелью плода повышение уровня гомоцистеина определяется в 22% случаев. По имеющимся данным, у пациентов с неразвивающейся и прогрессирующей беременностью мутация в гене *MTHFR* определялась в 60% и 50% случаев соответственно. Частота встречаемости мутантной аллели 667T в популяциях неоднородна. Так, в Европе она варьирует от 0,19 в Великобритании до 0,55 в Испании, а в азиатских популяциях — от 0,02 в Индонезии до 0,38 в Китае [2].

Метилентетрагидрофолатредуктаза (*MTHFR*; E.C.1.5.1.20 [MIM 236250]) имеет большое значение для метаболизма гомоцистеина. Мута-

ции в MTHFR и в других генах, связанные с метаболизмом гомоцистеина, были зафиксированы в качестве причин гипергомоцистеинемии [9,10].

Ген MTHFR, кодирующий синтез фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), у человека расположен на коротком плече первой хромосомы (1p36.22). Длина всего кодирующего региона составляет около 1980 п.н. с расчетной молекулярной массой продукта 74,6 кДа. Известно около двадцати мутаций гена MTHFR [1,5]. Наиболее изученным полиморфизмом является вариант С677Т, в котором нуклеотид цитозин (С) в позиции 677 заменен тимидином (Т) (миссенс-мутация). Данная мутация приводит к замене аланина на валин (р.Аla222Val) в каталитическом домене белка-фермента. При гомозиготной Т677Т форме активность фермента MTHFR *in vitro* снижена на 70%, а у гетерозигот С677Т – на 35% [7–9].

Исследование полиморфизма гена MTHFR имеет прогностическое значение и позволяет определить риск возникновения дефектов и ЗВУР во время беременности из-за нарушения обмена фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемии, оценить вероятность патологии.

Целью данного исследования явилось изучение частоты распределения и оценка взаимосвязи полиморфных вариантов гена MTHFR (С677Т) у новорожденных с ЗВУР при симметричном и асимметричном варианте.

Материал и методы исследования

Нами обследовано 300 новорожденных детей. Из них I (основную) группу составили 148 новорожденных детей со ЗВУР, II (группу контроля) – 152 практически здоровых новорожденных ребенка. Новорожденные основной группы были разделены на две подгруппы: Ia подгруппа – 85 новорожденных с асимметричной ЗВУР, Ib подгруппа – 63 ребенка с симметричной ЗВУР. Морфофункциональная и нейромышечная зрелость новорожден-

ных оценивались по шкале Балларда. Выделение молекулы ДНК из периферической крови проводили при помощи набора «АмплиПрайм РИБО-преп» (ООО «Интерлабсервис», Россия). Детекцию полиморфизма проводили с использованием тест-систем ООО НПФ «Литех» (Россия). Амплификацию проводили с помощью термоциклера GeneAmp PCR-system 2720 (Applied Biosystems, США). В качестве инструмента вычислений использовали пакет прикладных программ OpenEpi 2009, Version 2.3.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди обследованных новорожденных количество доношенных детей было больше в подгруппе Ia (49,7%), чем в Ib (33,6%). Количество недоношенных детей в обеих группах было значительным и составило в подгруппе Ia 50,3%, а в подгруппе Ib – 66,4%.

При анализе физического развития наблюдаемых детей было выявлено, что средняя масса тела при рождении среди новорожденных детей подгруппы Ib составила 1554,674±58,91г, а среди новорожденных подгруппы Ia – 1886,61±60,3г (р<0,001).

Новорожденные дети группы контроля родились у практически здоровых матерей с благоприятно протекавшей беременностью и от физиологических родов. Новорожденные дети основной группы чаще рождались от матерей с отягощенным акушерским анамнезом. Среди материнских факторов новорожденных этой группы особое значение имели плацентарная недостаточность 55,6±6,8%, хроническая внутриутробная гипоксия 55,6±6,8%, гестозы 53,1±6,8%, анемия 49,4±6,8%, острая респираторная вирусная инфекция 39,2±6,8% и угроза самопроизвольного выкидыша 26,6±6,1% случаев.

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма С677Т гена MTHFR у новорожденных группы контроля и детей с асимметричной и симметричной ЗВУР представлены в табл. 1

Таблица 1

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма rs1801133 гена MTHFR в группах наблюдения

Группа	Частота аллели				Частота распределения генотипов					
	С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Группа I, основная (n=148), всего	196	66,2	100	33,8	61	41,2	74	50,0	13	8,8
Подгруппа Ia, асимметричный вариант (n=85)	116	68,2	54	31,8	37	43,5	42	49,4	6	7,1
Подгруппа Ib, симметричный вариант (n=63)	80	63,5	46	36,5	24	38,1	32	50,8	7	11,1
Контрольная группа II (n=151)	241	79,8	61	20,2	94	62,2	53	35,1	4	2,6

Таблица 2

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма rs1801133 гена MTHFR и тест PХВ в основной группе

SNP rs	Локализация		Генотип	Частота генотипа		Достоверность различий по PХВ	
	хромосомная	генная		наблюдаемая (Hobs)	ожидаемая (Hexp)	χ^2	P
1801133	1p36.22	11796321	C/C	0,41	0,43	0,23	0,1
			C/T	0,5	0,45	0,91	
			T/T	0,09	0,11	0,89	
			всего	1,00	100	2,04	

Таблица 3

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма rs1801133 гена MTHFR и тест PХВ в группе контроля

SNP rs	Локализация		Генотип	Частота генотипа		Достоверность различий по PХВ	
	хромосомная	генная		наблюдаемая (Hobs)	ожидаемая (Hexp)	χ^2	P
1801133	1p36.22	11796321	C/C	0,67	0,62	0,04	0,3
			C/T	0,29	0,35	0,38	
			T/T	0,03	0,03	0,75	
			всего	1,00	1,00	1,19	

Нами были проанализированы статистические различия между ожидаемой и наблюдаемой частотой генотипов по равновесию Харди-Вайнберга (PХВ) полиморфизма rs1801133 MTHFR. Полученные результаты приведены в табл. 2 и 3.

Как видно из данных табл. 1, 2, 3, полиморфизм rs1801133 MTHFR характеризовался наличием всевозможных генотипов у новорожденных детей в группах наблюдения. При этом, как в основной группе, так и в группе контроля, фактические полученные частоты генотипов согласуются с ожидаемыми частотами их распределения, т.е. распределение генотипических частот не отклоняется от PХВ ($\chi^2 < 3,8$; $p > 0,05$). Относительное отклонение ожидаемой гетерозиготности от наблюдаемой рассчитывалось по формуле: $D = (hobs - hexp) / hexp$. В основной группе анализ различий между ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозиготности выявил максимальный уровень наблюдаемой гетерозиготности по сравнению с ожидаемой, т.е. избыток гетерозигот ($H_{obs} = 0,5$ против $H_{exp} = 0,45$ соответственно; $D = +0,11$). Это означает, что примерно 50% новорожденных детей со ЗВУР несут функционально

Таблица 4

Различие между ожидаемой и наблюдаемой частотой гетерозиготности

Группа	Hobs	Hexp	H*
Основная группа	0,5	0,45	+0,11
Контрольная группа	0,29	0,35	-0,17

Примечание: $H^* = (0,5 - 0,45) / 0,45 = +0,11$ для основной группы; $H^* = (0,29 - 0,35) / 0,35 = -0,17$. Относительное отклонение ожидаемой гетерозиготности от наблюдаемой, рассчитывалось по формуле: $D = (hobs - hexp) / hexp$, где hobs и hexp – ожидаемая и наблюдаемая гетерозиготность соответственно.

неблагоприятный аллель Т в гетерозиготном состоянии (табл. 1). В то же время в группе контроля, наоборот, был выявлен незначимый дефицит гетерозиготного генотипа С/Т (0,29/0,35 соответственно; $p = 0,1$) (табл. 3, 4).

Уровень наблюдаемой гетерозиготности полиморфизма rs 1801133 MTHFR в группе контроля был ниже ожидаемого ($D = -0,17$). Для детей основной группы показатель Н имел довольно высокое положительное значение, т.е. находился правее > 0 ($H = +0,11$) (табл. 4), что позволяет прогнозировать влияние гетерозиготного генотипа С/Т полиморфизма rs 1801133 MTHFR на формирование ЗВУР во время беременности (вследствие нарушения обмена фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемии).

Таблица 5

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов rs1801133 гена MTHFR между основной и контрольной группами

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов		Статистические различия
	Основная группа	Контроль	
Аллель С	196	241	$\chi^2 = 14,2$; $p < 0,05$; OR=2,0; 95% CI 1,39-2,91
Аллель Т	100	61	
Генотип С/С	61	94	$\chi^2 = 13,2$; $p < 0,05$; OR=0,4; 95% CI 0,267-0,676
Генотип С/Т	74	53	$\chi^2 = 6,7$; $p = 0,01$; OR=1,8; 95% CI 1,16-2,94
Генотип Т/Т	13	4	$\chi^2 = 5,2$; $p = 0,02$; OR=3,5; 95% CI 1,12-11,12

Таблица 6

Различия частоты встречаемости аллелей и генотипов rs1801133 гена MTHFR у новорожденных с асимметричной ЗВУР и у детей контрольной группы

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов		Статистические различия
	подгруппа Ia	Контроль	
Аллель С	116	241	$\chi^2=7,9$; $p=0,005$; $OR=1,8$; 95% CI 1,19-2,8
Аллель Т	54	61	
Генотип С/С	37	94	$\chi^2=7,7$; $p=0,005$; $OR=0,4$; 95% CI 0,27-0,80
Генотип С/Т	42	53	$\chi^2=4,6$; $p=0,03$; $OR=1,8$; 95% CI 1,05-3,10
Генотип Т/Т	6	4	* $\chi^2=2,6$; $p=0,1$; $OR=2,8$; 95% CI 0,76-10,18

Примечание: * χ – различие недостоверно.

Таблица 7

Различия частоты встречаемости аллелей и генотипов rs1801133 гена MTHFR у новорожденных с симметричной ЗВУР и у детей контрольной группы

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов		Статистические различия
	подгруппа Ib	Контроль	
Аллель С	80	241	$\chi^2=12,6$; $p<0,05$; $OR=2,3$; 95% CI 1,43-3,59
Аллель Т	46	61	
Генотип С/С	24	94	$\chi^2=10,5$; $p=0,001$; $OR=0,4$; 95% CI 0,20-0,68
Генотип С/Т	32	53	$\chi^2=4,6$; $p=0,03$; $OR=1,9$; 95% CI 1,05-3,46
Генотип Т/Т	7	4	$\chi^2=6,5$; $p=0,01$; $OR=4,6$; 95% CI 1,29-16,3

У новорожденных детей со ЗВУР (основная группа) частота дикой аллели rs1801133С составила 66,2%, что было значительно меньше, чем в группе контроля – 79,8%. Частота функционально неблагоприятной аллели rs1801133Т у новорожденных основной группы составила 33,8%, тогда как в контрольной группе этот показатель был существенно ниже и составил 20,2%. При этом полученные различия в частотах аллелей достигли статистической значимости ($\chi^2=14,2$; $p<0,05$; $OR=2,0$; 95% CI 1,39–2,91), что представлено в табл. 5.

У новорожденных детей с асимметричным вариантом ЗВУР частота дикой аллели 1801133С составила 68,2%, а у детей с симметричным вариантом была несколько ниже и составила 63,5%.

Было выявлено, что частота аллели 1801133Т, определенная в подгруппах Ia и Ib и в группе контроля (20,2%), также статистически значимо отличается друг от друга (табл. 1). Частота неблагоприятной аллели 1801133Т варьировала от 31,8% у новорожденных с асимметричным вариантом (Ia подгруппа) до 36,8% у детей с симметричным вариантом (Ib подгруппа). Выявлено, что частота аллели 1801133Т, определенная в Ia и Ib подгруппах и группе контроля (20,2%), также статистически значимо отличается друг от друга ($\chi^2=7,9$; $p=0,005$; $OR=1,8$; 95% CI 1,19–2,8 (табл. 6) и $\chi^2=12,6$; $p<0,05$; $OR=2,3$; 95% CI 1,43–3,59 (табл. 6), соответственно, что говорит о взаимосвязи увеличения частоты неблагоприятной аллели 1801133Т со снижением уровня фолат-

ного статуса и развитием витаминдефицитного состояния плода.

При этом не было выявлено значимых отличий между сравниваемыми новорожденными с асимметричными (Ia) и симметричными (Ib) вариантами ЗВУР по частотам 1801133С и 1801133Т полиморфизма rs1801133 гена MTHFR ($\chi^2<3,8$; $p>0,05$).

При сравнительном анализе частоты генотипов полиморфизма rs1801133 гена MTHFR между основной и контрольной группой были выявлены статистически значимые различия (табл. 6, 7). В исследуемой основной группе новорожденных со ЗВУР частота генотипических вариантов С/С, С/Т и Т/Т составила 41,2%, 50,0% и 8,8% соответственно. В контрольной группе распространенность генотипов С/С, С/Т и Т/Т составила 62,2%, 35,1% и 2,6% соответственно (табл. 1). Как и ожидали, аллель Т в гетеро- и гомозиготном состоянии достоверно проявила себя как фактор риска развития заболевания, а аллель С в гомозиготном С/С состоянии проявила протективные свойства в отношении формирования патологии.

Оценка вклада полиморфизма от 1801133 гена MTHFR выявила достоверную ассоцированность гетеро- и гомозиготных генотипов, С/Т и Т/Т соответственно, с формированием патологии, что свидетельствует о достаточно самостоятельном эффекте данного локуса на риск возникновения ЗВУР.

Согласно рассчитанному коэффициенту отношения шансов, наличие неблагоприятных

генотипов полиморфизма rs1801133 гена MTHFR достоверно увеличивало риск развития патологии от 1,8 (при С/Т генотипе) до 3,5 (при Т/Т генотипе) раза ($\chi^2=6,7$; $p=0,01$; OR=1,8; 95% CI 1,16–2,94; $\chi^2=5,2$; $p=0,02$; OR=3,5; 95% CI 1,12–11,12, соответственно) (табл. 5).

В контрольной группе по сравнению с основной достоверно чаще встречался гомозиготный генотип дикого типа С/С — 62,2% против 41,2% ($\chi^2=13,2$; $p<0,05$; OR=0,4; 95% CI 0,267–0,676), что подтверждает протективное свойство данного генотипа по отношению к формированию заболеваний и гипотезу о том, что при аллельном варианте 1801133С гена MTHFR синтезируется максимально активная форма фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (табл. 1, 5).

Распределение генотипов полиморфизма rs1801133 гена MTHFR у новорожденных детей со ЗВУР в зависимости от клинических вариантов также имело высокую степень достоверности различий ($\chi^2>3,8$; $p<0,05$) по сравнению с группой контроля (табл. 5, 6, 7). Для новорожденных детей со ЗВУР с симметричным вариантом (Iб подгруппа) сохранялось значимое увеличение частоты неблагоприятных гетеро- и гомозиготных генотипов ($\chi^2=4,6$; $p=0,03$; OR=1,9; 95% CI 1,05–3,46 и $\chi^2=6,5$; $p=0,01$; OR=4,6; 95% CI 1,29–16,3) и явное снижение частоты гомозиготного генотипа С/С по сравнению с детьми группы контроля ($\chi^2=10,5$; $p=0,001$; OR=0,4; 95% CI 0,20–0,68) (табл. 7).

Среди новорожденных детей со ЗВУР при асимметричном варианте (Iа подгруппа) выявлена тенденция возрастания риска развития патологии с гомозиготным генотипом Т/Т ($\chi^2=2,6$; $p=0,1$; OR=2,8; 95% CI 0,76–10,18) по сравнению с контролем и достоверной ассоциацией с гетерозиготным генотипом С/Т ($\chi^2=4,6$; $p=0,03$; OR=1,8; 95% CI 1,05–3,10) (табл. 6). Выявленная тенденция, по-видимому, обусловлена более низким уровнем частоты гомозиготного Т/Т генотипа в подгруппе Iа (7,1%). При этом у новорожденных, как

в основной группе, так и в подгруппах, сохраняется значимое снижение частоты гомозиготного генотипа С/С по отношению к группе контроля ($\chi^2>3,8$; $p<0,05$).

Выводы

Таким образом, проанализированный характер распределения генотипов полиморфизма rs1801133 гена MTHFR выявил самостоятельный характер его ассоциированности с риском серьезных нарушений в развитии плода и доказывает участие аллельного варианта rs1801133Т в патогенетическом механизме нарушений регуляции фолатного метаболизма. Гомозиготный генотип Т/Т обладает значительно более высокими значениями отношений шансов развития заболевания по сравнению с гетерозиготным генотипом С/Т. По-видимому, генотипический вариант Т/Т приводит к максимальному понижению уровня синтеза фермента MTHFR, что оказывает существенное самостоятельное влияние на процесс синтеза метионина из гомоцистеина, приводя, таким образом, к выраженному замедлению интенсивности процесса фолатного обмена и развитию витаминдефицитного состояния (фолиевой кислоты и витаминов В₁₂, В₆) со снижением уровня фолатного статуса и избыточным накоплением гомоцистеина у плода. Подобное снижение активности фолатного метаболизма на ранних стадиях эмбриогенеза приводит к ряду серьезных нарушений в развитии плода, что подтвердилось наибольшей частотой встречаемости гомозиготного генотипа Т/Т у новорожденных детей с ЗВУР при симметричном варианте.

Исходя из полученных результатов, можно заключить, что неблагоприятные генотипические варианты полиморфизма rs1801133 гена MTHFR могут играть значимую самостоятельную роль в развитии серьезных нарушений на этапе эмбриогенеза, что может явиться дополнительным критерием диагностики задержки внутриутробного развития плода и обоснования патогенетических подходов в проведении лечебно-профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова А. А. Геномные и постгеномные маркеры развития плаценты и плода : учебно-методическое пособие / А. А. Александрова, Л. В. Гутникова, Е. Г. Деревянчук. — Ростов-на-Дону, 2011. — 75 с.
2. Белик Т. В. Исследование частот полиморфных аллелей генов фолатного цикла у матерей с эмбриональной потерей плода / Т. В. Белик, Е. Г. Деревянчук // Валеология. — 2010. — № 4. — С. 31—33.
3. Белоусова Т. В. Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья детей в последующие периоды жизни. Возможности нутритивной коррекции / Т. В. Белоусова, И. В. Андришина // Вопросы совр. педиатрии. — 2015. — Т. 14, № 1. — С. 23—30.
4. Кох Н. В. Фолатный цикл: Обзор и практические рекомендации по интерпретации генетических тестов / Н. В. Кох, А. А. Слепухина, Г. И. Лифшиц // Медицинская генетика. — 2015. — № 11. — С. 3—7.
5. Структура полиморфизма гена фолатного цикла (MTHFR) у беременных женщин коренного и пришлого населения / Супрун С. В., Ларина Т. Н., Козлов В. К. [и др.] // Таврический медико-биологич. вестн. — 2013. — Т. 16, № 2 (62). — С. 115—118.
6. Частота генетических маркеров фолатного цикла у новорожденных с задержкой внутриутробного развития / Ни А. Н., Фадеева Т. Ю., Васильева Т. Г., Шишацкая С. Н. // Российский вестн. перинатол. и педиатрии. — 2015. — № 3. — С. 63—66.
7. Cytogenetic Analysis and Thrombophilia-Associated Gene Mutations of Couples with Recurrent Miscarriage / Emine Ikbal Atli, Hakan Gurkan, Hilmi Tozkir [et al.] // Journal of Fertilization: In Vitro — IVF-Worldwide, Reproductive Medicine, Genetics & Stem Cell Biology. — 2016. — Vol. 4, № 3. — P. 4—3.
8. Folate metabolism gene polymorphisms MTHFR C677T and A1298C and risk for preeclampsia: a meta-analysis / Xiaoming Wu., Kunxian Yang., Xiaodan Tang [et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. — 2015. — № 32. — P. 797—805.
9. Phillip A. Isotalo Neonatal and Fetal Methylene tetrahydrofolate Reductase Genetic Polymorphisms: An Examination of C677T and A1298C Mutations / Phillip A. Isotalo, George A. George A. Wells, James G. Donnelly // Am. J. Hum. Genet. — 2000. — № 67. — P. 986—990.
10. Recurrent Pregnancy Loss and Thrombophilia / Maristella D'Uva, Pierpaolo Di Micco, Ida Strina, Giuseppe De Placido // J. Clin. Med. Res. — 2010. — № 2 (1). — P. 18—22.

Характеристика частоты генетических факторов фолатного обмена у новорожденных из задержкой внутриутробного развития

Н.К. Ходжамова¹, Х.Я. Каримов², З.Ж. Рахманкулова¹, К.Т. Бобоев²

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан

²Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови МОЗ РУз, м. Ташкент

Мета: вивчення частоти розподілу та оцінка взаємозв'язку поліморфних варіантів гена MTHFR (C677T) у новонароджених із ризиком затримки внутрішньоутробного розвитку при симетричному та асиметричному варіанті.

Пацієнти і методи. Обстежено 300 новонароджених дітей. Морфофункціональна та нейром'язова зрілість оцінювалися за шкалою Баллард, Дементьєвої. Виділення молекули ДНК із периферичної крові проводили за допомогою набору «АмпліПрайм РИБО-преп». Детекцію поліморфізму проводили з використанням тест-систем ТОВ НВФ «Літех». Ампліфікацію проводили за допомогою термоциклера GeneAmp PCR-system 9700.

Результати. Аналіз розподілу генотипів поліморфізму rs1801133 гена MTHFR виявив самостійний характер його асоційованості з ризиком серйозних порушень у розвитку плода, що доводить участь алельного варіанта rs1801133T у патогенетичному механізмі порушень регуляції фолатного метаболізму. При гомозиготному генотипі T/T значно вище відношення шансів розвитку захворювання порівняно з гетерозиготним генотипом C/T.

Висновки. Встановлені несприятливі генотипові варіанти поліморфізму rs1801133 гена MTHFR, відповідального за обмін фолієвої кислоти можуть бути маркерами розвитку затримки внутрішньоутробного розвитку плода, що доцільно враховувати при визначенні групи ризику вагітних жінок.

Ключові слова: новонароджений, затримка внутрішньоутробного розвитку, гени, фолатний обмін, фактори ризику.

Characteristic frequency of genetic factors folate metabolism in infants with intrauterine growth retardation

N.K. Hodzhamova¹, H.YA. Karimov², Z.Zh. Rahmankulova¹, K.T. Boboev²

¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan

²Scientific-Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Ministry of Health of Uzbekistan, Tashkent.

Objective. To study the frequency distribution and evaluation of the relationship of polymorphic variants of MTHFR gene (C677T) with the risk of intrauterine growth retardation in different clinical forms.

Patient and methods. We examined 300 infants. Morphofunctional and neuromuscular maturity assessed on a scale Ballard Dementieva. Isolation of DNA from peripheral blood was performed using a set of «AmpliPraym ribo-prep». Detection of polymorphism was performed using test systems NPF Liteh. Amplification was performed using a thermal cycler GeneAmp PCR-system 9700.

Results. Analysis of the distribution of genotypes of rs1801133 polymorphism of MTHFR gene showed his independent nature of association with the risk of serious irregularities in the development of the fetus, which proves part rs1801133T allelic variant in the pathogenic mechanism of regulation of folate metabolism disorders. Homozygous genotype T/T has significantly higher values odds ratios of the disease, compared to heterozygous genotype C/T.

Conclusion. The established adverse genotypic variants of the MTHFR polymorphism rs1801133 gene responsible for the exchange of folic acid may be markers of intrauterine growth retardation, it is appropriate to take into account when determining the risk group of pregnant women.

Keywords: newborn, intrauterine growth, genes, folate metabolism, risk factors.

Сведения об авторах:

Ходжамова Наргиза Каримовна — ст.н.с., соискатель каф. неонатологии Ташкентского педиатрического медицинского института.

Рахманкулова Зухра Жандаровна — д.мед.н., доц. каф. неонатологии Ташкентского педиатрического медицинского института.

Ташкентского Педиатрического Медицинского института.

Каримов Хамид Якубович — д.мед.н., проф., руководитель отдела молекулярной медицины и клеточных технологий НИИ гематологии и переливания крови

МЗ Республики Узбекистан.

Бобоев Кодиржон Тухтабаевич — д.мед.н., зав. лабораторией медицинской генетики НИИ гематологии и переливания крови МЗ Республики Узбекистан.

Статья поступила в редакцию 06.02.2017 г.