








А.М. Калимагамбетов^{1*} , С.Қ. Мұхамедиярова¹ , А.Т. Бекимбек¹ ,
З.Б. Ракишева² , В.Ю. Белоусов² , М.В. Соломадин² ,
К.А. Садуева³ 

¹Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: k_aitkali@mail.ru

²«Tree Gene» генетикалық зертханасы ЖШС, Қазақстан, Алматы қ.

³Қалалық перинаталдық орталық, Қазақстан, Алматы қ.

ҚАЗАҚ ЭТНИКАЛЫҚ ТОБЫНДАҒЫ ӘЙЕЛДЕРДІҢ ФОЛАТ ЦИКЛІНІҢ ПОЛИМОРФТЫ ГЕНДЕРІНІҢ ЖҮКТІЛІКТІҢ АСҚЫНУЛАРЫМЕН АССОЦИАЦИЯСЫ

Фолат циклінің полиморфты гендерін көптеген аурулар, соның ішінде, жүктіліктің асқыну жағдайлары барысында зерттеу қазіргі заманғы биомедицинаның маңызды мәселесі болып саналады. Жүктілік ауытқулары (тәуекел тобы – 196 жүкті әйел) және қалыпты жүктілік барысында (бақылау тобы – 198 жүкті әйел) қазақ этникалық әйелдер тобындағы фолат циклінің MTR, MTRR, MTHFR гендерінің полиморфизмі бойынша зерттеу жүргізілді. Тәуекел тобындағы әйелдерде алғашқы екі жүктіліктері өздігінен түсік тастаумен үзілген және анамнездерінде преэклампсия, эклампсия және т.б. акушерлік асқынулар байқалған. Бақылау тобындағы әйелдерде алғашқы екі немесе одан да көп жүктіліктері қалыпты босанумен аяқталды және анамнезінде жүктілік асқыну жағдайлары мүлдем болмаған. Зерттеу «оқиға – бақылау» әдісі арқылы жүргізілді. Зерттеу нысаны веналық қан лейкоциттерінен бөлінген ДНҚ болды. Арнайы праймерлерді қолдану арқылы RealTime барысында ПТР-талдау әдісімен гендердің полиморфизмі зерттелді. Software GraphPad InstatTM бағдарламасы бойынша статистикалық талдау жүргізілді. Жүктіліктің асқынуларымен генотиптер мен аллельдердің байланысын анықтау үшін мүмкіндік қатынасы OR (95%CI) көрсеткіші бойынша тұқым қуалаудың 4 моделі қарастырылды. Сонымен бірге осы гендердің әртүрлі үйлесім варианттарының патологиямен ассоциациясы анықталды. Тұқым қуалаудың рецессивті моделі бойынша фолат циклі гендерінің генотиптері келесі нәтижелерге ие болды: MTR гені бойынша $\chi^2 = 2,611$, $p = 0,106$, A/A генотипінің OR = 1,41 (0,93-2,13); A/G + G/G генотиптерінің OR = 0,71 (0,47-1,08); MTRR гені бойынша $\chi^2 = 3,310$, $p = 0,068$, A/A генотипінің OR = 0,66 (0,42-1,02); A/G + G/G генотиптерінің OR = 1,51 (0,98-2,33); MTHFR гені бойынша $\chi^2 = 0,641$, $p = 0,423$, A/A генотипінің OR = 0,85 (0,57-1,26); A/G + G/G генотиптерінің OR = 1,18 (0,79-1,75) құрады. Басқа тұқым қуалау модельдері бойынша жүктілігі асқынған және бақылау тобындағы әйелдердің фолат цикл гендерінің полиморфты нұсқаларының таралу жиілігі және әртүрлі үйлесім варианттарының патологиямен ассоциациясы бойынша статистикалық мәнді айырмашылық анықталған жоқ. Зерттеу нәтижелері қазақ этникалық тобындағы әйелдердің жүктіліктің асқынуларының қалыптасуында фолат циклі гендерінің полиморфизмінің маңызды рөл атқармауының мүмкіндігін болжайды.

Түйін сөздер: жүктіліктің асқынулары, фолат циклінің гендері, гендер полиморфизмі.

А.М. Kalimagambetov¹, S.K. Mukhamediyarova¹, A.T. Bekimbek¹,
Z.B. Rakisheva², V.Y. Belousov², M.V. Solomadin², K.A. Sadueva³

¹Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty, e-mail: k_aitkali@mail.ru

²Genetic laboratory of LLP «Tree Gene», Kazakhstan, Almaty

³City Perinatal Centre, Kazakhstan, Almaty

Association of folate cycle polymorphic genes with pregnancy complications in women of the Kazakh ethnic group

The study of the polymorphism of folate cycle genes MTR, MTRR, MTHFR in women of the Kazakh ethnic group with complications of pregnancy (risk group, 196 pregnant women) and with the standard physiological course of pregnancy (control, 198 pregnant women) was carried out. In women at risk, the first two pregnancies ended up with spontaneous miscarriages, a pre-eclampsia, eclampsia, fetal loss syndrome, and other obstetric complications which were reported in the anamnesis. In the control group,

the first two or more pregnancies completed with normal child birth; there was no history of pregnancy complications recorded in the anamnesis. The study was conducted by the case-control method. DNA isolated from venous blood leukocytes was used for PCR analysis in RealTime mode using allele-specific primers indicating gene polymorphism. A statistical analysis of the association of genetic polymorphisms was fulfilled using Software GraphPad Instat™ Software (V. 2.04. Ralf Stahlman, Purdue University) and standard techniques. To determine the association of alleles and genotypes with pregnancy complications using the odds ratio indicator (OR, 95% CI), 4 types of inheritance models (multiplicative, total, dominant and recessive) were considered. The analysis of the association of various gene combinations of the folate cycle genes with pathology was applied. The data obtained for the frequency of occurrence of polymorphic variants of the folate cycle genes in pregnant women at risk and in the control group did not reveal statistically significant differences across all inheritance models. Also, no statistically significant differences were determined between the examined groups when analyzing the association of various variants of the studied genes with pregnancy complications. The data suggest that polymorphism of folate cycle genes does not play a significant part in the formation of the pregnancy complications in women of the Kazakh ethnic group.

Key words: pregnancy complications, folate cycle genes, gene polymorphism.

А.М. Калимагамбетов^{1*}, С.Қ. Мұхамедиярова¹, А.Т. Бекимбаев¹,
З.Б. Ракишева², В.Ю. Белоусов², М.В. Соломадин², К.А. Садуева³

¹Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Казахстан, г. Алматы, e-mail: k_aitkali@mail.ru

²Генетическая лаборатория ТОО «Tree Gene», Казахстан, г. Алматы

³Городской перинатальный центр, Казахстан, г. Алматы

Ассоциация полиморфных генов фолатного цикла с осложнениями беременности у женщин казахской этнической группы

Изучение полиморфизма генов фолатного цикла при различных заболеваниях, в частности, при осложнениях беременности, является актуальной проблемой современной биомедицины. В работе проведено исследование полиморфизма генов фолатного цикла MTR, MTRR, MTHFR у женщин казахской этнической группы при осложнениях беременности (группа риска, 196 беременных женщин) и с физиологическим течением беременности (контроль, 198 беременных женщин). У женщин группы риска первые две беременности завершились самопроизвольными выкидышами, в анамнезе отмечались преэклампсия, эклампсия, синдром потери плода и другие акушерские осложнения. В контрольной группе первые две или более беременности завершены нормальными родами, в анамнезе не было случаев осложнений беременности. Исследование проводилось методом «случай-контроль». Объектом исследования была выделенная ДНК из лейкоцитов венозной крови. Исследование полиморфизма генов проводили методом ПЦР-анализа в режиме RealTime с использованием аллель-специфических праймеров. Статистический анализ был проведен с помощью программного обеспечения Software GraphPad Instat™. С целью определения ассоциации аллелей и генотипов с осложнениями беременности с помощью показателя отношения шансов (OR, 95% CI) рассмотрены 4 типа моделей наследования. Проведен анализ ассоциации различных комбинации вариантов генов фолатного цикла с патологией. Результаты исследования показали отсутствие статистически значимых различий по всем моделям наследования у беременных группы риска и в контрольной группе по частоте встречаемости полиморфных вариантов генов фолатного цикла. Так, по рецессивной модели наследования получены следующие результаты: по гену MTR $\chi^2 = 2,611$, $p = 0,106$, для генотипа A/A OR = 1,41 (0,93-2,13), для генотипов A/G + G/G OR = 0,71 (0,47-1,08); по гену MTRR $\chi^2 = 3,310$, $p = 0,068$, для генотипа A/A OR = 0,66 (0,42-1,02), для генотипов A/G + G/G OR = 1,51 (0,98-2,33); по гену MTHFR $\chi^2 = 0,641$, $p = 0,423$, для генотипа C/C OR = 0,85 (0,57-1,26), для генотипов C/T + T/T OR = 1,18 (0,79-1,75). Так же не обнаружены статистически значимые различия между обследованными группами при анализе ассоциации различных комбинации изученных генов с осложнениями беременности. Результаты исследования позволяют предположить, что в формировании осложнений беременности у женщин казахской этнической группы полиморфизм генов фолатного цикла не играет существенной роли.

Ключевые слова: осложнения беременности, гены фолатного цикла, полиморфизм генов.

Қысқартулар

MTR – метионин-синтаза гени; MTRR – метионин-синтаза-редуктаза гени; MTHFR

– метилентетрагидрофолатредуктаза гени; ПТР – полимеразалық тізбекті реакция; OR – көрсеткіштердің мүмкіндіктер қатынасы (odds ratio).

1. Кіріспе

Соңғы уақытта көп факторлы ауруларды анықтау барысында ауруға тұқымқуалайтын бейімділіктің үлесін зерттеу өте маңызды мәселе болып отыр. Бұл үшін генотиптер мен аллельдердің кездесу жиілігін және аурумен қатысты гендердің өзара байланысын зерттеу қажет. Жүктіліктің асқынуы (преэклампсия, өздігінен болатын түсік, ұрықтың аяғына дейін дамымауы, ұрықтың өлі болып туылуы және т.б.) көп факторлы ауруларға жатады [1].

Жүктіліктің асқыну жағдайларына фолат циклінің полиморфты гендерінің үлесіне аса көңіл аударылуда. Фолий қышқылы иммундық клеткаларға және ДНҚ-ның түзілуіне ең қажетті биохимиялық қосынды болып саналады, себебі ол плацентаның қалыпты дамуы мен жүктіліктің орынды аяқталуына керек [2]. Фолат циклі – МТНFR, MTR, MTRR фолий қышқылы ферменттері бойынша бақыланатын өте күрделі және көп сатылы процесс [3]. ДНҚ-ның түзілуінде фолаттар, фолий қышқылына негізделген химиялық қосылыстар, организмнің зат алмасу процесстеріне қатысып маңызды рөл атқарады және осы қосылыстарсыз барлық клеткалардың қалыпты дамуы тежеледі, яғни ДНҚ-ның екі еселенуі бұзылады. Ол ең алдымен қан түзілетін және жылдам пролиферация жүретін эпителий тәрізді клеткаларда көрінеді [4-5]. Фолат циклін қамтамасыз ететін ферменттер белсенділігінің төмендеуі гомоцистеин аминқышқылының клеткада артық мөлшерде жиналуына алып келеді. Қан тамырларының эндотелиальды қабатына гомоцистеин зақым келтіреді, коагуляция үдерістерінің басталуына апарады. Жатыр және плацента ұлпаларында коагуляциялық процесстері микроциркуляцияны тежейді, оның нәтижесінде жүктіліктің ерте және кеш мерзіміндегі ауытқуларға апарады, яғни жүктілікті қалыпты көтермеу, имплантацияның ақаулары және ұрық дамуының кешігуі және оның өлімі [6-7].

Қазіргі уақытта жүктіліктің асқынуларына қатысты генетикалық маркерлер арасындағы фолат циклінің гендерінің полиморфизмі рөлі ерекше қарастырылады.

MTR – метионин-синтаза гені (rs1805087). Хромосомадағы орналасуы – 1q43. Генетикалық маркері A2756G. Генотиптері – A/A, A/G, G/G. Аутосомды-доминантты тұқымқуалау типі. MTR гені цитоплазмалық метионин-синтаза ферментін кодтайды. OMIM*156570 [8].

MTRR – метионин-синтаза-редуктаза гені (rs1801394). Хромосомадағы орналасуы –

5p15.31. Генетикалық маркері A66G. Генотиптері – A/A, A/G, G/G. Аутосомды-доминантты тұқымқуалау типі. MTRR гені – белок синтезінде маңызды рөл атқаратын цитоплазмалық фермент метионин-синтаза-редуктазаны кодтайды. OMIM *602568 [8].

МТНFR- метилтетрагидрофолатредуктаза гені (rs1801133). Хромосомадағы орналасуы – 1p36.3. Генетикалық маркері C677T. Генотиптері – C/C, C/T, T/T. Аутосомды-доминантты тұқымқуалау типі. Бұл ген фолий қышқылының зат алмасуын қамтамасыз етуге маңызды рөл атқарады. OMIM*607093 [8].

Фолат циклінің осы үш гені гомоцистеин аминқышқылының метаболизміне қатысады. Гомоцистеиннің шамадан көп мөлшері қан тамырларға кері әсерін тигізеді. Фолаттың тапшылығымен байланысты аномалиялардың бірі – ұрықтың жүйке түтігінің ақауы. Бұл ақаудың жиілігі жүкті әйелдің қанындағы эритроциттердегі фолаттың мөлшеріне тікелей қатынасы бар. Өмірге дені сау сәбидің туылуы үшін фолаттың қажетті минималды мөлшері 906 нмоль/л аралығында болу керек. Жүктілік барысында фолаттар мөлшерінің аз тұтынуы эмбриогенезге жағымсыз, сонымен қатар хорион клеткаларының пролиферациясын және плацентаның қалыпты дамуын бұзады [9-12].

Молекулалы-генетикалық зерттеулер бойынша, ұрық дамуының тежелуін ұлғайтуға МТНFR геннің гомозиготалық мутациялардың әсер ету мүмкіндігі анықталды [13]. Кавказ популяциясының әйелдерінде фолат метаболизмінің гендер полиморфизмін зерттеу барысында гомозиготалық және гетерозиготалық генотиптердегі МТНFR C677T генінің мутантты аллелімен жүктіліктің тежелуі тығыз байланысты болуы анықталды [14]. МТНFR генінің T мутант аллелі бойынша гомозигота генотиптердің кездесу жиілігі 6 есе, сонымен бірге G мутант аллелі бойынша MTRR және MTR гендердің кездесу жиілігі жүктіліктің бірінші триместрінде 3 есе жоғары екендігі анықталды [15].

Жұмыстың мақсаты – қазақ этникалық тобындағы репродуктивті жастағы әйелдердің жүктілік асқынуларымен MTR, MTRR және МТНFR фолат цикліндегі гендердің байланысын зерттеу.

2. Зерттеу материалдар және әдістер

Қазақ этникалық тобындағы Алматы қаласы тұрғындар ішіндегі репродуктивті жастағы 394 жүктілігі бар әйелдерге тексерулер жасалынды. Олардың ішінде жүктілікті аяғына дейін

көтермеу жағдайындағы 196 әйел негізгі, тәуекел топты құрастырды және жүктілігі қалыпты 198 әйелдер бақылау тобын құрастырды. Олардың барлық сауалнамалық деректеріне талдау жүргізілді. Толық отбасылық, соматикалық және акушерлік-гинекологиялық анамнезді қамтитын клиникалық тексеру негізінде зерттеуге қатысқан тәуекел тобындағы әйелдердің орташа жасы – 31,8±0.5, бақылау тобындағы әйелдердің орташа жасы – 32,6±0.5 құрады. Зерттеу объектісі ретінде – әйелдердің перифериялық қанынан бөлініп алынған ДНҚ қолданылды. Әйелдер зерттеуге қатысуға туралы келісімге қол қойды.

Тәуекел тобына жатқызудың негізгі критерийі әйелдер анамнезінде алғашқы екі жүктілік өздігінен түсік тастаумен үзілген, пре-эклампсия, эклампсия, кейінгі жүктілік кезінде ұрықтың жоғалу синдромының асқынулары болуы керек. Бақылау тобында әйелдер анамнезінде жүктілік асқыну жағдайлары болмауы керек, екі немесе одан да көп жүктілік қалыпты босанумен аяқталуы керек, жүкті әйелдердің дені сау болуы керек. Осы критерийлер арқылы зерттеуге алынған жүкті әйелдердің топтары құрастырылды.

Көктамыр қанының лейкоциттерінен ДНҚ-ын бөліп алу – «DNA Blood» әдістемесін (ЦМГ, Мәскеу, РФ) қолдану арқылы жүргізілді. ДНҚ алынған үлгісі аллель-спецификалық праймерлерді қолдану арқылы RealTime режиміндегі ПТР-талдау әдісімен, CFX96 амплификаторында (BioRad, АҚШ) амплификациялаудан өтті және кейіннен нәтижелер агарозды геледе («SNPexpress» Lytech, Мәскеу, РФ) анықталды. Зерттеу нәтижелері бойынша

үш қорытынды жасалынды: қалыпты аллель бойынша доминантты гомозиготалық генотип, гетерозиготалық генотип, мутантты аллель бойынша рецессивті гомозиготалық генотип.

Статистикалық талдауды жасауда Software GraphPad Instat™ (Purdue University, Ralf Stahlman) бағдарламасы қолданылды [16]. Зерттелген топтардағы гестациялық асқынулармен байланысты полиморфты аллельдердің жиілігін салыстыру үшін мүмкіндік қатынасы OR (odds ratio) мен мүмкіндіктер қатынасына 95%CI сенімділік интервалы анықталды. Полиморфты аллельдерді тасымалдаушыларында аурудың даму ықтималдығы OR=1 болса, онда гендердің әсері жоқ. Егерде OR>1 – онда гендердің әсері теріс, тәуекелділік айқын. Егерде OR<1 – онда гендердің әсері оң, олардың протекторлық әсері айқын болғаны. Мәнділік деңгейін *p*-ны табу үшін χ^2 және Стьюденттің *t*-критерийі анықталды. Шектеулі мәнділіктің деңгейі бойынша стандартты деңгейі *p*=0,05 қолданылды. Аллельдер мен генотиптер жиіліктерінің бөлінуі Харди-Вайнберг тепе-теңдігі арқылы анықталды (HWE *p* > 0,05). Тұқым қуалаудың мультипликативті, жалпы, доминантты және рецессивті төрт моделі негізінде мүмкіндіктер қатынасының көрсеткіштері есептеуге алынды.

3. Зерттеу нәтижелері және оларды талдау

Жүкті әйелдердің екі тобында фолат цикліндегі гендердің аллельдері мен генотиптерінің кездесу жиілігінің нәтижелері 1, 2 кестелер бойынша көрсетілген.

1-кесте – Фолат цикліндегі гендер аллельдерінің кездесу жиілігі

Гендер (SNP)	Аллельдер түрі	Жүкті әйелдердің тәуекел тобы, n=196		Жүкті әйелдердің бақылау тобы, n=198	
		n	%	n	%
MTR rs 1805087	A	321	81,9	313	79,0
	G	71	18,1	83	21,0
MTRR rs 1801394	A	206	52,6	223	56,3
	G	186	47,4	173	43,7
MTHFR rs 1801133	C	284	72,4	298	75,3
	T	108	27,6	98	24,7

Ескерту: n – жүкті әйелдердің саны

1 кесте бойынша MTHFR, MTRR және MTR гендерде қалыпты аллельдердің үлесі жоғары болды. MTR геннің A2756 аллелінің жиілігі «мутантты» 2756G аллелінің жиілігінен едәуір жоғары болды, сәйкесінше тәуекел тобында 81,9%/18,1% және бақылау тобында 79,0%/21,0%. MTRR геннің A66 аллелінің жиілігі «мутантты» 66G аллелінің жиілігінен жоғарырақ болды, сәйкесінше тәуекел тобында 52,6%/47,4% және бақылау тобында 56,3%/43,7%. Тәуекел және бақылау тобында MTHFR геніндегі қалыпты C677 аллелінің

жиілігі сәйкесінше 72,4% және 75,3% құрады, ал 677T полиморфтық варианттарының жиілігі сәйкесінше 27,6% және 24,7% құрады.

Тәуекел тобында MTR геннің A2756 қалыпты аллелі жиі кездеседі, ал оның осы топтағы полиморфты 2756G варианты зерттелген топтар арасында ең төмен болды – 18,1%. MTR геннің қалыпты аллелі полиморфты түрімен салыстырғанда 4,5 есе, ал MTHFR геннің қалыпты аллелі 2,6 есе жоғары болып табылды. Екі топтағы аллельдердің жиілігін өз-ара салыстырғанда статистикалық мәнді айырмашылық табылмады.

2-кесте – Фолат цикліндегі гендер генотиптерінің кездесу жиілігі

Ген (SNP)	Генотиптер	Жүкті әйелдердің тәуекел тобы, n=196		Жүкті әйелдердің бақылау тобы, n=198	
		n	%	n	%
MTR rs 1805087	A/A	134	69,8	119	60,1
	A/G	50	26,0	71	35,9
	G/G	8	4,2	8	4,0
MTRR rs 1801394	A/A	48	24,5	64	32,3
	A/G	106	54,1	91	46,0
	G/G	42	21,4	43	21,7
MTHFR rs 1801133	C/C	100	51,0	110	55,5
	C/T	79	40,3	74	37,4
	T/T	17	8,7	14	7,1

Ескерту: n – жүкті әйелдердің саны.

2-кестедегі көрсетілген нәтижелер бойынша, екі топтардың генотиптер жиілігін салыстырғанда, статистикалық мәнді айырмашылық табылған жоқ.

Рецессивті гомозиготалы генотиптердің кездесу жиілігінің өсу бағыттарын қарастырғанда, олардың келесі MTR→MTHFR→MTRR қатарлары бойынша өсуі байқалды, яғни тәуекел тобы бойынша, сәйкесінше 4,2%, 8,7% және 21,4% құрады; ал бақылау тобы бойынша, сәйкесінше 4,0%, 7,1% және 21,7% құрады. 3-ші – 6-шы кестелерде гестациялық асқынуларға генотиптер мен аллельдердің байланысы мүмкіндік қатынастары OR бойынша тұқым қуалаудың 4 моделі: жалпы, мультипликативті, доминантты және рецессивті моделдері қарастырылды.

3-6-кестелерде көрсетілген нәтижелер бойынша, зерттелген екі топта аллельдер мен генотиптердің жиілігін салыстырғанда, статистикалық мәнді айырмашылық анықталмады.

Соңғы кезде зерттеуге алынған фолат циклінің гендерінің полиморфизмімен байланысты мәліметтерде өзара сәйкестік байқалған жоқ. Бразилия, Түркия, Чехия, Египет, Үндістан, Оңтүстік Корея, Шри-Ланка елдерінде жүргізілген ретроспективті этногенетикалық зерттеулерде жүктіліктің асқынулары жиі кездесетін науқастардың скринингінде MTHFR генінің C677T аллельдік варианттарының жиілігі дені сау әйелдермен салыстырғанда айтарлықтай айырмашылық көрсетілмеді [17-24]. Поляктар популяциясында жүкті әйелдердің MTHFR генінің C677T полиморфты варианттарының таралу жиілігі бақылау және тәуекел топтарында айтарлықтай ерекшеленген жоқ ($p=0,59$) және сәйкесінше, 8,5% және 11,2% құрады [25]. Жапондар популяциясындағы жүкті әйелдердің MTHFR генінің C677T полиморфизмі бойынша өздігінен болатын түсіктер жиі кездесетін тәуекел тобы мен бақылау тобы арасында статистикалық мәнді айырмашылық анықталмады [26].

3-кесте – Мультипликативті моделі

Гендер	Аллельдер	Тәуекел тобы, n = 196	Бақылау тобы, n = 198	χ^2	<i>p</i>	OR (95%CI)
MTR rs 1805087	A	0,821	0,788	1,410	0,235	1,24 (0,87-1,76)
	G	0,179	0,212			0,81 (0,57-1,15)
MTRR rs 1801394	A	0,522	0,562	1,126	0,288	0,85 (0,64-1,13)
	G	0,478	0,438			1,15 (0,87-1,53)
MTHFR rs 1801133	C	0,719	0,750	0,947	0,330	0,85 (0,62-1,17)
	T	0,281	0,250			1,17 (0,85-1,61)

4-кесте – Жалпы моделі

Гендер	Генотиптер	Тәуекел тобы, n = 196	Бақылау тобы, n = 198	χ^2	<i>p</i>	OR (95%CI)
MTR rs 1805087	A/A	0,689	0,611	3,661	0,160	1,41 (0,93-2,13)
	A/G	0,265	0,354			0,66 (0,43-1,02)
	G/G	0,046	0,035			1,31 (0,48-3,60)
MTRR rs 1801394	A/A	0,251	0,331	4,018	0,135	0,66 (0,42-1,02)
	A/G	0,544	0,456			1,43 (0,96-2,14)
	G/G	0,205	0,213			0,94 (0,58-1,54)
MTHFR rs 1801133	C/C	0,520	0,561	1,000	0,606	0,85 (0,57-1,26)
	C/T	0,398	0,379			1,08 (0,72-1,63)
	T/T	0,082	0,061			1,38 (0,63-2,99)

5-кесте – Доминантты моделі

Гендер	Генотиптер	Тәуекел тобы, n = 196	Бақылау тобы, n = 198	χ^2	<i>p</i>	OR (95%CI)
MTR rs1805087	A/A + A/G	0,954	0,965	0,282	0,595	0,76 (0,28-2,09)
	G/G	0,046	0,035			1,31 (0,48-3,60)
MTRR rs1801394	A/A + A/G	0,795	0,787	0,038	0,845	1,04 (0,64-1,70)
	G/G	0,205	0,213			0,94 (0,58-1,54)
MTHFR rs1801133	C/C + C/T	0,918	0,939	0,660	0,417	0,73 (0,33-1,58)
	T/T	0,082	0,061			1,38 (0,63-2,99)

6-кесте – Рецессивті моделі

Гендер	Генотиптер	Тәуекел тобы, n = 196	Бақылау тобы, n = 198	χ^2	<i>p</i>	OR (95%CI)
MTR rs 1805087	A/A	0,689	0,611	2,611	0,106	1,41 (0,93-2,13)
	A/G+G/G	0,311	0,389			0,71 (0,47-1,08)
MTRR rs 1801394	A/A	0,251	0,334	3,310	0,068	0,66 (0,42-1,02)
	A/G+G/G	0,749	0,666			1,51 (0,98-2,33)
MTHFR rs 1801133	C/C	0,520	0,561	0,641	0,423	0,85 (0,57-1,26)
	C/T+T/T	0,480	0,439			1,18 (0,79-1,75)

Сао Ү. (2013 ж.) бастаған ірі көлемді мета-талдау нәтижелеріне сүйенсек, Шығыс Азия тұрғындарында C677T MTHFR мен жүктілікті көтере алмау жағдайлары арасында ассоциация анықталды, бірақ еуропалықтарда ассоциацияның болмауы көрсетілді [27].

Оңтүстік Корея еліндегі популяциясында хромосомалық анеуплоидия кезінде A2756G MTR және A66G MTRR полиморфизмдерімен өздігінен түсік тастау жағдайларының арасында ассоциация анықталмады [24].

Демченко Н.С. (2015 ж.) жүргізген зерттеулерде MTRR генінің 66 A>G полиморфизмі мен жүктіліктің 1-ші триместрінде (OR=2,45; 95%CI=1,06-5,64; $p=0,035$) жүктілікті көтере

алмау және өздігінен болатын түсіктердің қайталанған жағдайлары арасында байланыс анықталған болатын [28]. Ал Оңтүстік Корея мен Қытай популяциясында A66G MTRR полиморфизмі мен қайталанған өздігінен түсік тастауларға бейімділік арасында байланыс жоқтығы анықталды [24,29].

Популяцияда әртүрлі генотиптердің кездесу жиілігі өзгермелі екендігін есепке ала отырып, зерттеуге алынған аллельдер мен генотиптердің өзара комбинацияланған варианттар арасындағы статистикалық талдау тәуекел және бақылау топтары бойынша жүргізілді. 7-8 кестелерде алынған нәтижелер көрсетілген.

7-кесте – Фолат цикліндегі гендердің аллельдері бойынша комбинацияланған варианттары

Гендер комбинациясы	Аллельдер	Жүкті әйелдердің тәуекел тобы		Жүкті әйелдердің бақылау тобы	
		n	%	n	%
MTR+MTRR	A+A	526	67,1	535	67,6
	G+G	258	32,9	257	32,4
MTR+MTHFR	A+C	603	76,9	608	76,8
	G+T	181	23,1	184	23,2
MTRR+MTHFR	A+C	486	62,0	520	65,7
	G+T	298	38,0	272	34,3
MTR+MTRR+MTHFR	A+A+C	808	68,7	830	69,9
	G+G+T	368	31,3	358	30,1

8-кесте – Фолат цикліндегі гендердің генотиптері бойынша комбинацияланған варианттары

Гендер комбинациясы	Генотиптер	Жүкті әйелдердің тәуекел тобы		Жүкті әйелдердің бақылау тобы	
		n	%	n	%
MTR+MTRR	A/A+ A/A	184	47,0	187	47,2
	A/G+A/G	159	40,5	160	40,4
	G/G+G/G	49	12,5	49	12,4
MTR+MTHFR	A/A+C/C	236	60,2	233	58,8
	A/G+C/T	129	32,9	143	36,1
	G/G+T/T	27	6,9	20	5,1
MTRR+MTHFR	A/A+C/C	152	38,8	175	44,2
	A/G+C/T	183	46,7	166	41,9
	G/G+T/T	57	14,5	55	13,9
MTR+MTRR+MTHFR	A/A+A/A+C/C	286	48,6	298	50,1
	A/G+A/G+C/T	237	40,3	235	39,6
	G/G+ G/G +T/T	65	11,1	61	10,3

Осы 7-8-кестелерде көрсетілген нәтижелер бойынша, жүкті әйелдердің тәуекел және бақылау топтар арасында, статистикалық мәнді айырмашылық табылған жоқ. Сонымен қатар, аллельдер мен генотиптердің тұқым қуалаудың мультипликативті, жалпы, доминантты және рецессивті модельдері бойынша статистикалық мәнді айырмашылық табылмады.

Бүгінгі таңда жүктілікті көтере алмау жағдайына қатысты саны қырықтан аса гендер (қан ұю факторларының, иммунды жүйенің, детоксикацияның 2 фазасының, өсу факторларының, эндотелий дисфункциясының, гормондар метаболизмінің гендері) белгілі болды [1]. Бұл гендер қолайлы емес сыртқы және ішкі факторлардың әсер ету кезінде жүктілік

асқынулардың пайда болуына мүмкін.

Сонымен, фолат цикліндегі гендердің полиморфизмы қазақ этникалық тобындағы әйелдердің жүктілік асқынуларына айтарлықтай әсері жоқ деп айтуға болады. Бірақ, жүктіліктің асқынулары және ұрықтың даму ақаулары мультифакторлы патологияларға жатады. Осы мәселені шешу үшін қазақ популяциясында гестациялық асқынулармен байланысты басқа да гендердің полиморфизмінің қосымша әсер ету үлесін және статистикалық мәнділігін анықтау үшін үлкен көлемді іріктемелер арқылы зерттеулер жүргізу керек екендігі сөзсіз.

Зерттеу жұмысы ҚР БҒМ жобасы аясында жүргізілді (1519/ГФ-4).

Әдебиеттер

1. Беспалова О.Н. Генетика невынашивания беременности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – №1. – С. 83-91.
2. Crider K.S., Yang T.P., Berry R.J., Bailey L.B. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role // Adv Nutr. – 2012. – № 3. – С.21–38.
3. Фетисова И.Н., Липин М.А., Поляков А.В. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. -№ 1. – Р. 23–28.
4. Pietrzik K., Bailey L., Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics // Clin. Pharmacokinet. – 2010. -Vol. 49, No 8. – Р. 535–548.
5. Lucock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes // Mol. Genet. Metab. – 2000. – Vol. 71, No 1–2. – Р. 121–138.
6. Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т., Джобова Э.М. Гипергомоцистеинемия и генетические формы тромбофилии в генезе неразвивающейся беременности // Акушерство и гинекология. – 2004.- №3. –С.53-57.
7. Белик Т.В., Деревянчук Е.Г. Исследование частот полиморфных аллелей генов фолатного цикла у матерей с эмбриональной потерей плода // Валеология. – 2010. – № 4. – С.31-33.
8. База OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez>
9. Fekete K., Berti C., Trovato M. Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation // Nutr. J. – 2012. – Vol. 11. – Р. 75–86.
10. De Wals P., Tairou F., Van Allen M.I. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357, No 2. – Р. 135–142.
11. Blencowe H., Cousens S., Modell B. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders // Int. J. Epidemiol. – 2010. -Vol. 39, No 1. – Р. 110–121.
12. Kim M.W., Hong S.C., Choi J.S. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes // J. Obstet. Gynaecol. – 2012. -Vol. 32, No 6.- P. 520–524.
13. Livrinova V., Lega M.H., Dimcheva A.H., Samardziski I., Isjanovska R. Factor V Leiden, Prothrombin and MTHFR Mutation in Patients with Preeclampsia, Intrauterine Growth Restriction and Placental Abruption // Open Access Maced J Med Sci. – 2015. – Vol. 4, No 3. – P. 590-594.
14. Karata S., Aydin Y., Ocer F., Buyru A., Balci H. Hereditary thrombophilia, anti-beta 2 glycoprotein 1 IgM, and anti-annexin V antibodies in recurrent pregnancy loss // American Journal Of Reproductive Immunology. – 2012. – Vol. 67. – P. 251-255.
15. Мамедалиева Н.М., Аимбетова А.Р. Гипергомоцистеинемия и полиморфизм генов фолатного обмена в генезе неразвивающейся беременности I триместра // Репродуктивная медицина. – 2011. – № 3-4 (08-09). – С. 69-71.
16. Jedrychowski W., Maugeri U. Epidemiologic Methods in Studing Chronic Diseases Teaching Manual // A handbook sponsored by the International Center for Studies and research in Biomedicine in Luxembourg. – 2000. – P. 245-247.
17. Incebiyik A. Prevalence of thromogenic gene mutations in women with recurrent miscarriage: a retrospective study of 1,507 patients // Obstet. Gynecol. Sci. – 2014. – № 57 (6). – P. 513–517.
18. Dutra C.G. Lack of association between thrombophilic gene variants and recurrent pregnancy loss // Hum. Fertil (Camb). – 2014. – № 17 (2). – P. 99–105.
19. Lino F.L. Thrombophilic mutations and polymorphisms, alone or in combination, and recurrent spontaneous abortion // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2015. – № 21 (4). – P. 365–372.

20. Hubacek J.A. Association of MTHFR genetic variants C677T and A1298C on predisposition to spontaneous abortion in Slavonic population. // *Clin. Chim. Acta.* – 2015. – № 440. – P. 104–107.
21. Isaoglu U. The association between inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss in Turkish women // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2014. – № 41 (2). – P. 177–181.
22. Yildiz G. Inherited thrombophilia with recurrent pregnancy loss in Turkish women – a real phenomenon? // *Ginekol. Pol.* – 2012. – No 83 (8). – P. 598–603.
23. Settin A. Methylenetetrahydrofolatereductase gene polymorphisms in Egyptian women with unexplained recurrent pregnancy loss // *Genet. Test Mol Biomarkers.* – 2011. – № 15 (12). – P. 887–892.
24. Kim S.Y. Association between MTHFR 1298A>C polymorphism and spontaneous abortion with fetal chromosomal aneuploidy // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2011. – Vol. 66, No 4. – P. 252-258.
25. Slezak R., Łaczmański Ł. The role of 1691G>A (Leiden) mutation in Factor V gene, 20210G>A in prothrombin gene and 677C>T in MTHFR gene in etiology of early pregnancy loss // *Ginekol. Pol.* – 2011. – №6. – P. 446-450.
26. Kobashi G., Kato E.H., Morikawa M., Shimada S., Ohta K., Fujimoto S., Minakami H., Yamada H. MTHFR C677T Polymorphism and factor V Leiden mutation are not associated with recurrent spontaneous abortion of unexplained etiology in Japanese women // *Semin Thromb Hemost.* – 2005. – No 31. – P. 266-271.
27. Cao Y. Association study between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis // *Gene.* – 2013. – Vol. 514, No 2. – P. 105-111.
28. Демченко Н.С. Оценка роли полиморфизма генов фолатного цикла и ангиогенеза при неразвивающейся беременности // автореф. дис. канд. мед. наук. – 2015. – С. 23.
29. Guo Q.N. Association of methionine synthase reductase gene polymorphism with unexplained recurrent spontaneous abortion // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2012. -№ 10. – P. 742-746.

References

1. Bepalova O.N. (2007) Genetika nevnashivaniya beremennosti [Genetics of non carrying of pregnancy]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej.*, no. 1, pp. 83-91. (In Russian)
2. Crider K.S., Yang T.P., Berry R.J., Bailey L.B. (2012) Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Adv Nutr.*, no. 3(1), pp. 21–38.
3. Fetisova I.N., Lipin M.A., Poljakov A.V. (2007) Polimorfizm genov folatnogo obmena i bolezni cheloveka [Polymorphism of folate metabolism and human disease]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij.*, no.1, pp. 23–28. (In Russian)
4. Pietrzik K, Bailey L, Shane B (2010) Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 49, no. 8, pp. 535–548.
5. Lucock M (2000) Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Mol. Genet. Metab.*, vol. 71, no. 1–2, pp. 121–138.
6. Dobrohotova Ju.Je., Suhij G.T., Dzhobava Je.M. (2004) Gipergomocisteinemija i geneticheskie formy trombofilii v geneze nerazvivajushhejsja beremennosti [Hyperhomocysteinemia and genetic forms of thrombophilia in the genesis of non-developing pregnancy]. *Akusherstvo i ginekologija.*, no. 3, pp. 53-57. (In Russian)
7. Belik T.V., Derevjanchuk E.G. (2010) Issledovanie chastot polimorfnyh allelej genov folatnogo cikla u materej s jembrional'noj poterej ploda [Investigation of the frequencies of polymorphic alleles of folate cycle genes in mothers with fetal loss]. *Valeologija.*, no. 4, pp. 31-33. (In Russian)
8. Database OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez>
9. Fekete K, Berti C, Trovato M. (2012) Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation. *Nutr. J.*, vol. 11, pp. 75–86.
10. De Wals P., Tairou F., Van Allen M.I. (2007) Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N. Engl. J. Med.*, vol. 357, no. 2, pp. 135–142.
11. Blencowe H., Cousens S., Modell B. (2010) Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int. J. Epidemiol.*, vol. 39, no.1, pp. 110–121.
12. Kim M.W., Hong S.C., Choi J.S. (2012) Homocysteine, folate and pregnancy outcomes. *J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 32, no. 6, pp. 520–524.
13. Livrinova V., Lega M.H., Dimcheva A.H., Samardziski I., Isjanovska R. (2015) Factor V Leiden, Prothrombin and MTHFR Mutation in Patients with Preeclamsia, Intrauterine Growth Restriction and Placental Abruption. *Open Access Maced J Med Sci.*, vol. 4, no.3, pp. 590-594.
14. Karata S., Aydin Y., Ocer F., Buyru A., Balci H. (2012) Hereditary thrombophilia, anti-beta 2 glycoprotein 1 IgM, and anti-annexin V antibodies in recurrent pregnancy loss. *American Journal Of Reproductive Immunology.*, vol. 67, pp. 251-255.
15. Mamedaliev N.M., Aimbetova A.R. (2011) Gipergomocisteinemija i polimorfizm genov folatnogo obmena v geneze nerazvivajushhejsja beremennosti I trimestra [Hyperhomocysteinemia and polymorphism of folate metabolism genes in the genesis of non-developing pregnancy of the first trimester]. *Reproduktivnaja medicina.*, no. 3-4 (08-09). pp. 69-71. (In Russian)
16. Jedrychowski W, Maugeri U (2000) Epidemiologic Methods in Studing Chronic Diseases Teaching Manual. A handbook sponsored by the International Center for Studies and research in Biomedicine in Luxembourg., pp. 245-247.
17. Incebiyik A. (2014) Prevalence of thromogenic gene mutations in women with recurrent miscarriage: a retrospective study of 1,507 patients. *Obstet. Gynecol. Sci.*, no. 57 (6), pp. 513–517.

18. Dutra CG. (2014) Lack of association between thrombophilic gene variants and recurrent pregnancy loss. *Hum. Fertil (Camb)*, no.17 (2), pp. 99–105.
19. Lino FL. (2015) Thrombophilic mutations and polymorphisms, alone or in combination, and recurrent spontaneous abortion. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, no. 21 (4), pp. 365–372.
20. Hubacek JA. (2015) Association of MTHFR genetic variants C677T and A1298C on predisposition to spontaneous abortion in Slavonic population. *Clin. Chim. Acta.*, no. 440, pp. 104–107.
21. Isaoglu U. (2014) The association between inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss in Turkish women. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, no. 41 (2), pp. 177–181.
22. Yildiz G. (2012) Inherited thrombophilia with recurrent pregnancy loss in Turkish women – a real phenomenon? *Ginekol. Pol.*, no.83 (8), pp. 598–603.
23. Settin A. (2011) Methylenetetrahydrofolatereductase gene polymorphisms in Egyptian women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Genet. Test Mol Biomarkers.*, no. 15 (12), pp. 887–892.
24. Kim SY. (2011) Association between MTHFR 1298A>C polymorphism and spontaneous abortion with fetal chromosomal aneuploidy. *Am. J. Reprod. Immunol.*, vol. 66, no. 4, pp. 252-258.
25. Slezak R, Łaczmański Ł (2011) The role of 1691G>A (Leiden) mutation in Factor V gene, 20210G>A in prothrombin gene and 677C>T in MTHFR gene in etiology of early pregnancy loss. *Ginekol. Pol.*, no.6, pp. 446-450.
26. Kobashi G., Kato E.H., Morikawa M., Shimada S., Ohta K., Fujimoto S., Minakami H., Yamada H. (2005) MTHFR C677T Polymorphism and factor V Leiden mutation are not associated with recurrent spontaneous abortion of unexplained etiology in Japanese women. *Semin Thromb Hemost.*, no. 31, pp. 266-271.
27. Cao Y. (2013) Association study between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Gene.*, vol. 514, no. 2, pp. 105-111.
28. Demchenko N.S. (2015) Ocenka roli polimorfizma genov folatnogo cikla i angiogeneza pri nerazvivajushhejsja beremennosti [Assessment of the role of folate cycle gene polymorphism and angiogenesis in non-developing pregnancy]. *Avtoref. dis. kand. med. nauk.*, pp. 23. (In Russian)
29. Guo QN (2012) Association of methionine synthase reductase gene polymorphism with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.*, no.10, pp. 742-746.