ISSN 0031-4048

ПЕДІАТРІЯ, АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

PEDIATRICS, OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

2009/Volume 71/№4

2009/Том 71/№4

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

Оригінальні дослідження

Гречаніна О.Я., Гречаніна Ю.Б., Маталон Р.
Порушення обміну метіоніну та репродуктивні втрати (І частина) — 69

Веропотвелян П.М., Синиця О.Л., Веропотвелян М.П., Панасенко О.М., Авксентьєв О.М.
Вагітність та захворювання серця — 75

Маркін Л.Б., Шатилович К.Л.
Діагностично-прогностичне значення дослідження кровоплину в аортальному перешийку плода — 81

Дурягін В.І.
Маркери інфекційного статусу в прогнозуванні акушерських і перинатальних ускладнень — 84

Польова С.П., Бажора Ю.І.
Перебіг вагітності у хворих на туберкульоз жінок, інфікованих *M. tuberculosis* сімейства *Beijing* — 88

Микитенко Д.О., Тимченко О.І.
Роль гомоцистеїну в розвитку патології вагітних і природжених аномалій плода — 90

Богослав Ю.П.
Лікування порушень менструального циклу у жінок з ожирінням — 95

Лисенко Б.М., Литвак О.О.
Йододефіцитні захворювання та репродуктивне здоров'я жінок — 97

Шелигін М.С.
Репродуктивний анамнез та клінічна симптоматика фіброзно-кістозної хвороби молочних залоз — 99

Железов Д.М.
Оптимізація лікувальної тактики при поєднаних гіперпластичних процесах ендо- і міометрія в пременопаузі — 102

Проценко О.А.
Особливості клініки та лікування кандидозів у ВІЛ-позитивних жінок репродуктивного віку — 106

Кравчук І.В.
Порівняльна електронно-мікроскопічна характеристика цервікальних неоплазій у жінок з генітальною вірусною інфекцією — 110

Огляди літератури

Беседін В.М., Грабоус О.В.
Менопауза та артеріальна гіпертензія. Акупунктура: механізм впливу та ефективність лікування — 114

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Original papers

Grechanina O. Ya, Grechanina Yu.B., Matalon R.
The infringements of metabolism of methionine and reproductive losses — 69

Veropotvelyan P.M., Sinitsa A.A., Veropotvelyan M.P., Panasenko A.N., Avksent'ev O.N.
Pregnancy and heart diseases — 75

Markin L.B., Shatilovich K.L.
Diagnostic and prognostics value of research of blood-groove in aortha isthmus of fetus — 81

Durjagin V.I.
Markers of the infectious status in forecasting obstetrical and perinatal complications — 84

Polyova S.P., Bazhora Y.I.
Pregnancy flow in females suffering from tuberculosis and afflicted with M. Tuberculosis of Beijing type — 88

Mykytenko D. O., Tymchenko O. I.
Role of the homocysteine in development of pregnant pathology and congenital abnormalities of the fetus — 90

Bogoslav Yu.P.
Correction of menstrual cycle disorders for women with obesity — 95

Lusenko B.M., Lutvak O.O.
Ioddeficiency diseases and reproductive health at the women — 97

Shelygin M.S.
The reproductive anamnesis and clinical semiology fibrozno-kistoznoj illnesses of mammary glands — 99

Tzelezov D.M.
The optimisation of medical tactics at combine hyperplastic processes endo- and myometry in premenopause — 102

Protsenko O.A.
Peculiaries clinic and treatment of candidosis at HIV-positive woman at reproductive age — 106

Kravchuk I.V.
The comparative electronic microscopic characteristic cervical carcinoma in women with genital virus infection — 110

Reviews of literature

Besedin V.M., Grabous O.V.
Menopause and arterial hypertension. Acupuncture: mechanism of the influence and efficacy treatment — 114

© Педіатрія, акушерство та гінекологія, 2009

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 618.1:616-055.2

ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ МЕТИОНІНУ ТА РЕПРОДУКТИВНІ ВТРАТИ (І частина)

О.Я. ГРЕЧАНІНА, Ю.Б. ГРЕЧАНІНА, Р. МАТАЛОН

Український інститут клінічної генетики ХНМУ, м. Харків

«Причиной заболеваний являются мутации в генах, а не сами гены...»
М. Ридли (2008)

МЕДИЦИНА стоїть на порозі змін у розумінні хвороб людини: найближче майбутнє медицини – рідкісні спадкові хвороби.

На зміну симптоматичному лікуванню спадкової патології приходить патогенетичне як перехідний етап до етіологічного.

Такий підхід набуває реальних рис у зв'язку з бурхливим розвитком молекулярної генетики, що все частіше дозволяє знайти «мішені хвороби» – точкові мутації або поліморфні гени схильності до мультифакторіальних захворювань.

Найпоширеніші мінімальні відмінності генетичних характеристик людей одержали назву однонуклеотидного поліморфізму – одноманітні варіації серед різних людей.

Генний поліморфізм – це зміни в послідовностях структури генів, що зустрічаються з різною частотою й впливають на функцію білків.

Індивідуальність поліморфізмів може призводити до найрізноманітніших фенотипових наслідків. Ті заміни, які радикально змінюють функції біохімічного продукту гена, відносяться до класичних «точкових» мононуклеотидних мутацій та є причиною спадкових хвороб у родині.

Заміни ж, які не спричиняють значної зміни первинного генетичного продукту, викликають схильність до хвороб разом з факторами зовнішнього середовища й загальним генетичним тлом. Це – поліморфні гени, призначення яких у нормі є позитивним, спрямованим на пластичне пристосування нашого виду до умов середовища всієї популяції. Будь-які зміни в геномі, у тому числі й поліморфних генах, пов'язані із соматичним, психічним і репродуктивним здоров'ям.

Ця обставина змусила нас підійти з позицій нової генетики (геноміки) до вивчення ролі поліморфних генів фолатного циклу у виникненні й наслідках спадкових захворювань людини – судинних, неврологічних, хромосомних, скелетних.

Протягом 40 років від моменту опису гомоцистинурія вважалася дуже серйозним і навіть загрозливим для життя станом, але рідкісним за частотою. В останні роки стало очевидним існування м'яких форм хвороби, за яких вражається один орган або система, але від цього його небезпека не стає меншою.

Метионін – незамінна сірковмісна амінокислота, що входить до складу білків. Метионін легко окислюється під впливом активних часток кисню. Метионін є еволюційно відібраним антиоксидантом, і це пояснює широкий діапазон патології, що виникає при порушенні обміну цієї сірковмісної амінокислоти. Метионін – украй необхідний для розвитку людини відповідно до її програми, він не утворюється в організмі, а надходить із їжею й служить субстратом для синтезу білка. Метионін має унікальні функції:

- бере участь у реакціях трансметилювання;
- служить донором метильних груп у синтезі біологічно активних речовин;

- бере участь у синтезі нуклеїнових кислот.

Метионін є акцептором метилу для 5-метилтетрагідрофолат-гомоцистеїн-метил трансферази (метионін синтази) у єдиній реакції, а також є метильним акцептором у катаболізмі бетаїну (Human Metabolome Database, 2005).

У клітині метионін локалізований у плазмі й позаклітинно. Ферменти метаболізму метіоніну представлені: метионін синтазою; тирозин амінотрансферазою; S-аденозилметионін синтетазою (ізоформою 2 типу); арсеніт метилтрансферазою; індометиламін N-метилтрансферазою; S-аденозилметионін синтетазою (ізоформою 1 типу); бетаїн-гомоцистеїн S-метилтрансферазою 1; метіоніл-тРНК синтетазою, цитоплазматичною; метионін аденозилтрансферазою 2 субчасткою бета.

У процесі перетворення в організмі метионін зазнає транссульфатування, у процесі якого він трансформується в гомоцистеїн за участю ферменту цистатионін-бетасинтази й кофактора – вітаміну B_6 (піридоксину), а потім у серин, цистеїн, цистин. Надлишкова кількість гомоцистеїну перетворюється в метионін (реметилювання гомоцистеїну) за допомогою фолатного циклу, його ферментів і кофакторів. У реметилюванні метіоніну й метаболізмі фолієвої кислоти ключову роль відіграє метилентетрагідрофолатредуктаза (MTHFR). Фермент каталізує відновлення 5,10-метилентетрагідрофолату в 5-метилтетрагідрофолат. Останній є активною формою фолієвої кислоти, необхідної для утворення метіоніну з гомоцистеїну й надалі – S-аденозилметіоніну, що відіграє ключову роль у процесі метилювання ДНК. Дефіцит MTHFR спричиняє не тільки тератогенну (що пошкоджує плід), але й мутагенну (що пошкоджує ДНК) дію. При цьому відбувається інактивація багатьох клітинних генів, у тому числі – онкогенів. У цьому полягає одна із причин, за якої клініцисти зацікавилися генетичними варіантами MTHFR.

Метою нашого дослідження було вивчення генотипу й частоти алелей MTHFR C677T, A1298C, G1793A; MTRR A66G й RFC-1 G80A. Дане дослідження – це перша робота, присвячена опису частот поліморфних алелей і генів, що регулюють метаболізм фолатів в Україні (І частина), та оцінці фенотипів, асоційованих з мутаціями поліморфних генів, що супроводжуються репродуктивними втратами (ІІ частина).

Матеріали та методи

Проведено аналіз 3544 випадків природжених вад розвитку (ПВР) й 151076 здорових на момент народження немовлят в процесі генетичного моніторингу (2000–2006 рр.); ультразвукове соматогенетичне обстеження із синдромологічним аналізом 68302 плодів (1996–2006 рр.); постнатальну верифікацію діагнозу в 700 плодів із множинними ПВР (МПВР), серед яких із хромосомними синдромами МПВР виявилося 352 і нехромосомними – 38; проведено також пренатальне спостереження за розвитком 3127 плодів і клініко-генетичну оцінку їхніх батьків із групи високого генетичного ризику; молекулярно-генетичне безвибіркове вивчення 200 зразків крові новонароджених, 158 хворих з підозрою на спадкові тромбофілії в процесі масового скринінгу поліморфних генів, 135 хворих з різними захворюваннями судин, 437 хворих з різними спадковими порушеннями.

Результати досліджень та їхнє обговорення

Ген MTHFR локалізований на короткому плечі першої хромосоми (1p36.3). Довжина кодуючого регіону становить 1980 п.н. Ген складається із 11 екзонів довжиною від 102 до 432 п.н. й інтронів довжиною від 250 до 1500 п.н. (один інтрон має довжину 4200 п.н.).

Поліморфізм гена MTHFR визначається двома різновидностями: мутація C677T та A1298C.

При мутації гена MTHFR C677T нуклеотид С (цитозин) у позиції 677, що відноситься до 4-го екзону, замінено на Т (тимідин), що приводить до заміни амінокислотного залишку аланіну на залишок валіну в сайті зв'язування фолату.

У гомозигот MTHFR цей фактор термолабільний, а активність ферменту становить 35%. За даними N. Blau et al. (1996), у носіїв гомозиготної мутації відмічається порушений розподіл фолатів в еритроцитах, що виражається нагромадженням формільних поліглутаматів тетраглютамату й метильованих дериватів тетрагідрофолату та підвищенням рівня гомоцистеїну в крові.

Іншим поліморфним варіантом гена MTHFR є заміна нуклеотиду аденіну (А) на цитозин (С) у позиції 1298. Така заміна призводить до появи залишку аланіну в регуляторному домені ферменту (замість залишку глутаміну), що супроводжується зниженням активності MTHFR (60% від норми).

Висловлено припущення, що зниження активності ферменту пов'язане зі зміною регуляції ферменту його інгібітором S-аденозилметіоніном. На відміну від поліморфізму C677T, поліморфізм A1298C не асоціюється з підвищенням рівня гомоцистеїну, ні зниженням рівня фолатів. У той же час генетичний гетерозиготний компаунд 677T і 1298C асоційований зі зниженням активності ферменту, підвищенням рівня гомоцистеїну в плазмі та зниженням рівня фолату.

Поліморфні варіанти генів MTHFR й MTRR, зумовлюючи функціональну значущість білкових продуктів, впливають на широкий спектр біохімічних реакцій у ході фолатного циклу та, на думку ряду авторів, можуть розглядатися як фактор ризику розвитку деяких захворювань. Однак ролі їх в етіопатогенезі різної патології остаточно не встановлено.

У цей час показано асоціацію поліморфізмів із серцево-судинними захворюваннями. Ряд авторів відносять мутацію C667T до незалежних факторів ризику для коронарного атеросклерозу. Описано взаємозв'язок поліморфізму C667T

з венозними й артеріальними тромбозами, ризик розвитку яких особливо зростає в гомозиготних носіїв за мутантним алелем. Існують дані, що генотип MTHFR 677 T/T у поєднанні з низьким рівнем фолатів може виступати як потенціальний фактор ризику розвитку станів, зв'язаних зі зниженням метилювання ДНК, зокрема, неопластичних процесів. Виявлено достовірну асоціацію поліморфізмів 677 T/T і 1298 C/C з ризиком розвитку гострого лімфобластного лейкозу. У той же час генотип MTHFR 1298 C/C впливає на процеси метилювання поза залежністю від зниження рівня фолатів. Зниження метилювання в клітині призводить до порушення розбіжності хромосом в оогенезі й виникнення полі- й анеуплоїдії в плода, підвищує ризик народження дитини із синдромом Дауна. Значне число досліджень присвячене взаємозв'язку поліморфізмів генів фолатного циклу з вадами розвитку плода, зокрема, з дефектами нервової трубки (аненцефалія, spina bifida). Особливий інтерес становить питання про причетність алелей генів фолатного циклу до репродуктивної патології: безплідності, невиношування вагітності, формування фетоплацентарної недостатності й гестозів, затримки розвитку й формування вад розвитку плода.

Частота поліморфізмів, пов'язаних з метаболізмом фолатів і гомоцистеїну, значно варіює серед різних етнічних груп. Проте скринінг населення й генотипування можуть забезпечити проникнення до частоти певних хвороб населення. Цікаво, що населення України відображає інцидентність ДНТ, яка у 4 рази вища очікуваної частоти. Крім того, це припускає, що поширення дефіциту фолату в Україні перевищує показник в Об'єднаному Королівстві, де було відмічено, що 5–8% молодих дорослих й 21% дорослих літнього віку мають ознаки дефіциту фолату. До цього часу, наскільки нам відомо, не було зроблено аналізу, який би оцінив поліморфні частоти генів, залучених до метаболізму фолатів і гомоцистеїну в цьому населенні. Це дослідження є першою спробою оцінити поліморфну частоту цих генів – MTHFR, MTRR і RFC-1 – в українському населенні з високим поширенням ДНТ й, отже, дозволяє зробити унікальну оцінку зв'язку генетичної мутації й зовнішніх факторів при порушеннях нервової трубки.

Одиничні нуклеотидні поліморфізми в генах метаболізму фолатів і гомоцистеїну мають міцний зв'язок із ДНТ. Таким чином, це дослідження буде спрямовано на генетичну варіацію генів, залучених до шляху реметилювання гомоцистеїну з високою частотою ДНТ у популяції.

Усередині клітини фолати використовуються як донори метильних груп й акцепторів. У редукованій формі фолати, зрештою, використовуються для переносу метильних груп на гомоцистеїн для утворення метіоніну. У результаті реакції ATP і метіоніну утворюється S-аденозилметіонін (SAM). Як донор метильних груп у клітині, SAM метилює ДНК, ліпіди й білки. Зниження клітинної концентрація SAM або підвищене інгібування метилтрансферази може призвести до порушень регуляції генної експресії, білкової функції та метаболізму ліпідів і нейротрансмітерів. Таким чином, будь-які порушення метаболізму фолатів можуть серйозно порушувати функцію клітини, особливо під час інтенсивного росту.

Генотип і частоти алелей MTHFR C677T, A1298C, G1793A; MTRR A66G і RFC-1 G80A

Дане дослідження являє собою першу роботу, присвячену опису частот поліморфних алелей і генів, що регулюють метаболізм фолатів, в українській популяції. Розподіли й частоти поліморфізму MTHFR C677T, A1298C, G1793A; MTRR A66G й RFC-1 G80A відображено в таблиці 1, яка також включає порівняльні дані, отримані при дослідженні євреїв Ашкеназі, афро-американців, кавказців і латиноамериканців [1, 2].

Поширеність індивідуумів гомозиготних за MTHFR C677T була більш низькою серед української популяції (7,04%), ніж серед євреїв Ашкеназі (26,5%, p<0,0001) і латиноамериканців (26,0%, p<0,0001), та вищим, ніж в афро-американців (1,0%, p<0,0001).

Частота алеля C677T була також нижчою в українській популяції (27,4%), ніж у популяції євреїв Ашкеназі (47,7%, p<0,0001) і в латиноамериканській популяції (47,9%, p<0,0001), та вищою, ніж в афро-американців (11,9%, p<0,0001). Частота алеля A1298C була вищою серед українців (28,25%) порівняно з афро-американцями (p = 0,0001) і латиноамериканцями (p = 0,006). Проте частота алеля A1298C в українській популяції істотно не відрізнялася від аналогічної в популяції євреїв Ашкеназі й кавказької популяції. Частота поліморфізму алеля MTHFR G1793A була нижчою серед українців (2,31%), ніж спостережувана в європеоїдів (6,9%, p = 0,005) і латиноамериканців (5,8%, p = 0,049). За даними аналізованої групи (199) гомозиготності за G1793A в українській популяції не спостерігалося.

Поширеність гомозиготності за алелем MTRR A66G була найвищою серед українців (35,5%) порівняно з 19,5% у євреїв Ашкеназі (p<0,0001), 10,3% в афро-американців (p<0,0001) і 7,3% у латиноамериканців (p<0,0001). Частота алеля MTRR A66G була також найвищою серед українців (57,0%) порівняно з євреями Ашкеназі (p<0,0001), афро-американцями (p<0,0001) і латиноамериканцями (p<0,0001).

Гомозиготність за алелем RFC-1 G80A (GG) в українській популяції (38,42%) була значно вищою, ніж в афро-американській популяції (20,8%, p = 0,002). Крім того, частота алеля RFC-1 G80A (A) для української популяції (38,4%) була нижчою, ніж у євреїв Ашкеназі (p = 0,047) і афро-американців (p<0,0001).

Таблиця 1

Генотип і частота розподілу алелей для генів MTHFR (C677T, A1298C, G1793A); MTRR (A66G); RFC-1 (G80A)

Показник	Українці	Євреї Ашкеназі*	Афро-американці*	Європейці*	Іспанці*
MTHFR C677T	N = 199	n = 155	N = 97	N = 159	n = 96
Гомозиготи	7,04% (n = 14)	26,5% (n = 41)	1,0% (n = 1)	11,3% (n = 18)	26,0% (n = 25)
Гетерозиготи	40,70% (n = 81)	42,6% (n = 66)	21,6% (n = 21)	42,8% (n = 68)	43,8% (n = 42)
Норма	52,26% (n = 104)	31,0% (n = 48)	77,3% (n = 75)	45,9% (n = 73)	30,2% (n = 29)
Частота алеля	27,39% (109/398)	47,7% (148/310)	11,9% (n = 23/194)	32,7% (104/318)	47,9% (92/192)
MTHFR A1298C	N = 200	n = 149	N = 97	N = 159	n = 96
Гомозиготи	8,50% (n = 17)	8,1% (n = 12)	2,1% (n = 2)	8,8% (n = 14)	4,2% (n = 4)
Гетерозиготи	39,50% (n = 79)	38,3% (n = 57)	26,8% (n = 26)	47,2% (n = 75)	27,1% (n = 26)
Норма	52,00% (n = 104)	53,7% (n = 80)	71,1% (n = 69)	44,0% (n = 70)	68,8% (n = 66)
Частота алеля	28,25% (113/400)	27,2% (81/298)	15,5% (30/194)	32,4% (103/318)	17,7% (34/192)
MTHFR G1793A	N = 195	n = 117	N = 97	N = 159	n = 95
Гомозиготи	0,00% (n = 0)	0,0% (n = 0)	0,0% (n = 0)	0,6% (n = 1)	0,0% (n = 0)
Гетерозиготи	4,62% (n = 9)	2,6% (n = 3)	6,2% (n = 6)	12,6% (n = 20)	11,6% (n = 11)
Норма	95,38% (n = 186)	97,4% (n = 114)	93,8% (n = 91)	86,8% (n = 138)	88,4% (n = 84)
Частота алеля	2,31% (9/390)	1,3% (3/234)	3,1% (6/194)	6,9% (22/318)	5,8% (11/190)
MTRR A66G	N = 200	n = 123	N = 97	N = 159	n = 96
Гомозиготи	35,50% (n = 71)	19,5% (n = 24)	10,3% (n = 10)	29,6% (n = 47)	7,3% (n = 7)
Гетерозиготи	43,00% (n = 86)	47,2% (n = 58)	47,4% (n = 46)	49,7% (n = 79)	42,7% (n = 41)
Норма	21,50% (n = 43)	33.3% (n = 41)	42,3% (n = 41)	20,8% (n = 33)	50,0% (n = 48)
Частота алеля	57,00% (228/400)	43,1% (106/246)	34,0% (66/194)	54,4% (173/318)	28,6% (55/192)
RFC-1 G80A	N = 190	n = 122	N = 101	N = 131	n = 108
Гомозиготи	38,42% (n = 73)	28,7% (n = 35)	20,8% (n = 21)	29,0% (n = 38)	26,0% (n = 30)
Гетерозиготи	43,16% (n = 82)	45,9% (n = 56)	45,5% (n = 46)	47,3% (n = 62)	43,8% (n = 54)
Норма	18,42% (n = 35)	25,4% (n = 31)	33,7% (n = 34)	23,7% (n = 31)	30.2% (n = 24)
Частота алеля	40,00% (152/380)	48,4% (118/244)	56,4% (114/202)	47,3% (124/262)	47,2% (102/216)

Розподіл складу гетерозигот за MTHFR C677T, A1298C, G1798A; MTRR A66G і RFC-1 G80A

Відомо, що взаємодії між двома й більше генами, що кодують білки, які беруть участь у метаболізмі гомоцистеїну, формують негативні ефекти поліморфізму. Таким чином, було зареєстровано розподіл структури гетерозиготності двох, трьох, чотирьох і п'яти алелей MTHFR, MTRR, RFC-1, подібний до такого в попередніх дослідженнях [1, 3]. Комбінації складної гетерозиготності для поліморфізму за двома алелями MTHFR, MTRR й RFC-1 наведено в таблиці 2. В українській популяції спостерігалися всі можливі комбінації складної гетерозиготності. Серед українських зразків не було виявлено жодного випадку подвійної гетерозиготності за MTHFR C677T / A1298C або MTHFR C677T / G1793A. Крім того, у нашому дослідженні не було виявлено гомозиготності за поліморфним сайтом C677T і гетерозиготності за поліморфними сайтами A1298C й G1793A.

Подвійна гомозиготність за MTHFR C677T / MTRR A66G і MTHFR C677T / RFC-1 G80A (GG) зустрічалась з частотою 3,5% (7/199) і 2,1% (4/190), відповідно. Подвійна гомозиготність за MTRR A66G і RFC-1 G80A (GG) виявлялась з частотою 12,1% (23/190) (даних не показано).

Гетерозиготність за трьома поліморфними алелями MTHFR, MTRR і RFC-1

Комбінації трьох поліморфних сайтів MTHFR, MTRR й RFC-1 показано в таблиці 3. Складної гетерозиготності за MTHFR C677T / MTHFR G1793A / MTRR A66G й MTHFR G1793A / MTRR A66G /RFC-1 G80A не було виявлено в досліджуваній українській популя-

Таблиця 2

Розподіл гетерозиготних компаундів в генах MTHFR (C677T, A1298C, G1793A); MTRR (A66G); RFC-1 (G80A)

	MTHFR C677T, MTHFR A1298C	MTHFR C677T, MTHFR G1793A	MTHFR C677T, MTRR A66G	MTHFR C677T, RFC-1 G80A	MTHFR A1298C, MTHFR G1793A
Українці	12,56% (23/199)	1,54% (3/195)	20,10% (40/199)	20,00% (38/190)	4,1% (8/195)
Афро-американці*	4,1% (4/97)	0,0% (0/97)	7,2% (7/97)	X	5,2% (5/97)
Європейці**	22,6% (36/159)	5,0% (8/159)	20,1% (32/159)	X	10,1% (16/159)
Іспанці*	14,6% (14/96)	5,3% (5/95)	18,8% (18/96)	X	9,5% (9/95)
Євреї Ашкеназі*	2,3% (33/148)	0,0% (0/116)	21,5% (26/121)	X	0,9% (1/117)
	MTHFR A1298C, MTRR A66G	MTHFR A1298C, RFC-1 G80A	MTHFR G1798A, MTRR A66G	MTHFR G1793A, RFC-1 G80A	MTRR A66G, RFC-1 G80A
Українці	20,00% (40/200)	20,00% (38/190)	1,54% (3/195)	2,13% (4/188)	16,84% (32/190)
Афро-американці*	15,5% (15/97)	X	3,1% (3/97)	X	X
Європейці**	22,6% (36/159)	X	6,9% (11/159)	X	X
Іспанці*	12,5% (12/96)	X	8,4% (8/95)	X	X
Євреї Ашкеназі*	26,8% (33/123)	X	0,0% (0/107)	X	X

Примітка: * – [1]; X – даних не представлено

Таблиця 3

Розподіл гетерозигот для трьох алелей в генах MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTHFR (G1793A); MTRR (A66G); RFC-1 (G80A)

	MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTHFR G1793A	MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G	MTHFR C677T, MTHFR A1298C, RFC-1 G80A	MTHFR C677T, MTHFR G1793A, MTRR A66G	MTHFR C677T, MTHFR G1793A, RFC-1 G80A
Українці	1,54% (3/195)	6,53% (13/199)	6,84% (13/190)	0,0% (0/195)	0,53% (1/188)
Афро-американці*	0,0% (0/97)	2,1% (2/97)	X	0,0% (0/97)	X
Європейці**	5,0% (8/159)	10,7% (17/159)	X	2,5% (4/159)	X
Іспанці*	5,3% (5/95)	6,2% (6/96)	X	4,2% (4/95)	X
Євреї Ашкеназі*	0,0% (0/116)	16,5% (20/121)	X	0,0% (0/106)	X
	MTHFR C677T, MTRR A66G, RFC-1 G80A	MTHFR A1298C, MTHFR G1793A, MTRR A66G	MTHFR A1298C, MTHFR G1793A, RFC-1 G80A	MTHFR A1298C, MTRR A66G, RFC-1 G80A	MTHFR G1793A, MTRR A66G, RFC-1 G80A
Українці	8,42% (16/190)	1,0% (2/195)	2,13% (4/188)	6,84% (13/190)	0,00% (0/188)
Афро-американці*	X	3,1% (3/97)	X	X	X
Європейці**	X	5,0% (8/159)	X	X	X
Іспанці*	X	7,4% (7/95)	X	X	X
Євреї Ашкеназі*	X	0,0% (0/107)	X	X	X

Примітка: * – [1]; X – даних не представлено

ції. Серед наших зразків було визначено дві потрійні гомозиготи за MTHFR C677T / MTRR A66G / RFC-1 G80A (GG) (1,05%) та дві потрійні гомозиготи за MTHFR A1298C / MTRR A66G / RFC-1 G80A (GG) (1,05%), даних не показано.

Гетерозиготність за чотирма і п'ятьма поліморфними алелями MTHFR, MTRR і RFC-1

Серед п'яти можливих комбінацій за чотирма складними гетерозиготними поліморфними сайтами MTHFR, MTRR і RFC-1 лише MTHFR C677T / MTHFR A1298C / MTHFR G1793A / RFC-1 G80A (0,53%) і MTHFR C677T / MTHFR A1298C / MTRR A66G / RFC-1 G80A (3,16%) було виявлено в ході даного аналізу. Гетерозиготності за MTHFR C677T / MTHFR A1298C / MTHFR G1793A / MTRR A66G, MTHFR C677T / MTHFR G1793A / MTRR A66G / RFC-1 G80A й MTHFR A1298C / MTHFR G1793A / MTRR A66G / RFC-1 G80A не спостерігалося. Крім того, гомозиготності за чотирма поліморфними сайтами (п'ять можливих комбінацій) не виявлено.

Жоден з індивідуумів серед зразків української популяції не був гетеро- або гомозиготним за всіма п'ятьма поліморфними сайтами.

Розподіл клінічно значущих фенотипів

За даними декількох досліджень із ризиком розвитку ДНТ асоціюються різні поліморфні мутації. Зокрема, гомозиготність за MTHFR C677 [4, 5], за MTRR A66G [6–9], за RFC-1 G80A (GG) [10], складна гетерозиготність за MTHFR C677T й MTRR A66G [6] і складна гетерозиготність за MTHFR A1298C й RFC-1 G80A [11] корелюють з підвищеним ризиком виникнення ДНТ. Складна гетерозиготність за MTHFR C677T й A1298C не пов'язана із ДНТ, хоча корелює з підвищеним рівнем гомоцистеїну. Таким чином, ці генотипи є важливими для моніторингу в популяціях з дефіцитом фолієвої кислоти або високою поширеністю пов'язаних з ним захворювань.

У даному аналізі 7,0% нашої популяції (n = 199) були гомозиготними за MTHFR C677T, тоді як 35,5% (n = 71) – гомозиготними за MTRR A66G. Крім того, 38,4% (n = 73) популяції були гомозиготними за RFC-1 G80A. Крім того, 3,5% (n = 199) і 3,2% (n = 190) мали складну гомозиготність за MTHFR C677T/ MTRR A66G й MTHFR A1298C/ RFC-1 G80A (G/G), відповідно.

Нарешті, наша українська популяція в 12,6% (23/199) випадків мала складну гетерозиготність за поліморфними сайтами MTHFR C677T / A1298C.

Як видно з наведених даних, Україна являє собою унікальне населення в аналізі генома, що розглядає високе поширення природжених дефектів і нестачі фолатів. Пояснення генетичних змін у метаболізмі фолатів серед населення групи ризику може допомогти в описі ролі генетики й факторів впливу навколишнього середовища за таких захворювань, як, наприклад, дефекти невральної трубки [12].

Багато дослідників вказували на поширення алеля MTHFR C677T у різних популяціях. Порівняння цих даних з українською популяцією демонструє більш низьку частоту, ніж середня частота алеля (27,4%) для MTHFR C677T, аналогічну для Нідерланд (26%) і Туреччини (28%). Гомозиготність для MTHFR C677T поліморфізму є відомим показником ризику ДНТ в уражених пацієнтів та їхніх матерів. Фактично, матері, які є гомозиготними для варіанту MTHFR C677T, мають підвищений ризик 60% народити дитину із ДНТ, оскільки дитина, гомозиготна для мутації, має підвищений ризик 90%. Це свідчить про те, що українська популяція показала низьку гомозиготність для цієї мутації (7,0%).

Очікувана захворюваність на дефекти невральної трубки становить 5 на 10.000 новонароджених, що повинно бути підставою для впровадження преконцепційної профілактики.

Список літератури

1. *Rady P.L., Szucs S., Grady J., Hudnall S.D., Kellner L.H., Nitowsky H., Tyring S.K., Matalon R.K.* Genetic Polymorphisms of Methylenetetrahydofolate Reductase (MTHFR) and Methionine Synthase Reductase (MTRR) in Ethnic Populations in Texas; a Report of a Novel MTHFR Polymorphic Site, G1793A. American Journal of Medical Genetics 2002; 107: 162–168.
2. *Rady P.L., Szucs S., Grady J., Hudnall S.D., Keller L.H., Nitowsky H., Matalon R.K.* Genetic Polymorphism (G80A) of Reduced Folate Carrier Gene in Ethnic Populations. Mol. Genet. Metab. 2001; 73: 285–286.
3. *Martin Y.N., Salavaggione O.E., Eckloff B.W., Wieben E. D., Schaid D.J., Weinshilboum R.M.* Human methylenetetrahydrofolate reductase pharmacogenomics: gene resequencing and functional genomics. Pharmacogenet Genomics 2006; 16: 265–277.
4. *Botto L.D., Yang Q.* 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. Am. J. Epidemiol. 2000; 151: 862–877.
5. *van der Put N.M., Eskes T.K., Blom H.J.* Is the common 677C-->T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene a risk factor for neural tube defects? A meta-analysis. Q. J. Med. 1997; 90: 111–115.
6. *Wilson, Platt R., Wu Q., Leclerc D., Christensen B., Yang H., Gravel R.A., Rozen R.* A Common Variant in Methionine Synthase Reductase Combined with Low Cobalamin (Vitamin B_{12}) Increases Risk for Spina Bifida. Molecular Genetics and Metabolism 1999; 67: 317–323.
7. *Pietrzyk J.J., Bik-Multanowski M., Sanak M., Twardowska M.* Polymorphisms of the 5,10-methylenetetrahydrofolate and the methionine synthase reductase genes as independent risk factors for spina bifida. J. Appl. Genet. 2003; 44: 111–113.
8. *Zhu H., Wicker N.J., Shaw G.M., Lammer E.J., Hendricks K., Suarez L., Canfield M., Finnell R.H.* Homocysteine remethylation enzyme polymorphisms and increased risks for neural tube defects. Mol. Genet. Metab. 2003; 78: 216–221.
9. *van der Linden I.J., Afman L.A., Heil S.G., Blom H.J.* Genetic variation in genes of folate metabolism and neural-tube defect risk. Proc. Nutr. Soc. 2006; 65: 204–215.
10. *Pei L., Zhu H., Ren A., Li Z., Hao L., Finnell R.H., Li Z.* Reduced folate carrier gene is a risk factor for neural tube defects in a Chinese population, Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. 2005; 73: 430–433.
11. *De Marco P., Calevo M.G., Moroni A., Merello E., Raso A., Finnell R.H., Zhu H., Andreussi L., Cama A., Capra V.* Reduced folate carrier polymorphism (80A-->G) and neural tube defects. Eur. J. Hum. Genet. 2003; 11: 245–252.
12. *Гречанина Е.Я., Маталон Р., Гречанина Ю.Б., Новикова И.В., Гусар В.А., Холмс С., Жукс С., Реди П.Л., Тайринг С.* Поиск фено- и генотипических соотношений при дефектах фолатного цикла за пределами обычной генетики. Ультразвукова перинатальна діагностика 2008; 25: 5–18.

© О.Я. Гречаніна, Ю.Б. Гречаніна, Р. Маталон, 2009

Отримано 25.06.09