

А.В. Лукаша, Н.А. Максимович, О.В. Горчакова

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА А1298С ГЕНА МТНFR У ДЕТЕЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Научный руководитель: д-р мед. наук, проф. Н.А. Максимович

1-я кафедра детских болезней

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

A.V. Luksha, N.A. Maximovich, O.V. Gorchakova

DISTRIBUTION OF GENOTYPES AND ALLELES OF THE MTHFR A1298C GENE POLYMORPHISM IN CHILDREN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Tutor: MD, professor N.A. Maximovich

1st department of Pediatrics

Grodno State Medical University, Grodno

Резюме. Проведен молекулярно-генетический анализ с изучением полиморфизма А1298С гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR) 90 детям Гродненской области.

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм, метилентетрагидрофолатредуктаза, артериальная гипертензия, дети.

Resume. A molecular genetic analysis was carried out with the study of the A1298C polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in 90 children from the Grodno region.

Keywords: single-nucleotide polymorphism, methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR, arterial hypertension, children.

Актуальность. Открытие технологии полимеразной цепной реакции привело к тому, что к настоящему времени молекулярно-биологические подходы входят в клиническую практику для идентификации полиморфизма генов, внесших вклад в реализацию развития заболевания. Одним из приоритетных направлений в молекулярной медицине является поиск генетических маркеров предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Исследования последних лет демонстрируют влияние нарушений обмена фолатов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2, 3, 4]. Активно изучается роль в развитии артериальной гипертензии генетически обусловленной гипергомоцистеинемии, ассоциированной с геном метилентетрагидрофолатредуктазы [0].

Одним из наиболее изученных полиморфизмов гена МТНFR, влияющим на активность фермента, является вариант, в котором происходит замена азотистого основания аденин (А) основанием цитозин (С) в позиции 1298 (генетический маркер А1298С). При этом виде полиморфизма происходит изменение биохимических свойств фермента относительно его нормального типа. Среди возможных генотипов А/А, А/С, С/С, наиболее выраженное снижение активности фермента наблюдается у лиц с генотипом С/С. Нуклеотидные замены в гене МТНFR являются самой частой причиной развития гипергомоцистеинемии, что, в свою очередь значительно увеличивает вероятность развития атеросклероза и артериальной гипертензии [4].

Цель: оценить распределение генотипов и аллелей полиморфного маркера A1298C гена метилентетрагидрофолатредуктазы у детей с артериальной гипертензией.

Материалы и методы. Генотипирование по полиморфному маркеру A1298C гена MTHFR проводили на геномной ДНК, выделенной из цельной крови 90 детей. Группу 1 (n=39) составили дети с артериальной гипертензией (АГ), группу 2 – с высоким нормальным артериальным давлением (n=22), группу 3 – 29 детей из группы периодического диспансерного наблюдения.

С помощью онлайн-калькулятора произведен расчет соответствия распределения генотипов и аллелей в выборке детей равновесию Харди-Вайнберга. Значение $p > 0,05$, полученное в результате анализа, соответствует выполнению условий данного равновесия и позволяет интерпретировать результаты, полученные при обследовании данной выборки ($\chi^2 = 2,85$; $p = 0,2$).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение. По результатам молекулярно-генетического исследования полиморфного варианта A1298C гена MTHFR в общей выборке детей выявлены 3 вида генотипа: AA – гомозиготный дикий, AC – гетерозиготный, CC – гомозиготный мутантный.

Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного варианта A1298C гена MTHFR в общей выборке детей Гродненской области (n=90), представленный на рисунке 1, показал, что в 44,4% случаев встречался гомозиготный генотип 1298AA, гетерозиготный генотип 1298AC – в 50,0%, носителями мутантного генотипа 1298CC были 5,6% детей. Генотип 1298AC и 1298AA в отличие от генотипа 1298CC встречались чаще ($p = 0,02$ и $p = 0,04$), соответственно. Носителями аллели 1298A являлись 69,4% детей, аллеля 1298C – 30,6% ($p < 0,001$).

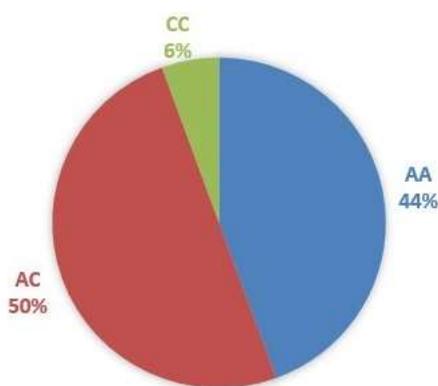


Рис. 1 – Частота встречаемости генотипов полиморфного маркера A1298C гена MTHFR среди обследуемых детей

При анализе данных в зависимости от гендерной принадлежности, статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей полиморфного варианта A1298C не выявлено ($p > 0,05$).

Табл. 1. Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфного маркера A1298C гена MTHFR у детей в зависимости от нозологической принадлежности

| Генотип, аллель | Группа 1 n=39 | Группа 2 n=22 | Группа 3 n=29 | | χ^2 | p |
|--------------------|------------------|------------------|------------------|------|--------------|---------------|
| AA | 21 (53,8%)*# | 10 (45,5%)# | 9 (31,0%)# | p1-2 | 6,37 | 0,01 |
| | | | | p1-3 | 7,68 | 0,005 |
| | | | | p2-3 | 0,07 | 0,7 |
| AC | 15 (38,5%)# | 10 (45,5%)*# | 20 (69,0%)# | p1-2 | 1,38 | 0,2 |
| | | | | p1-3 | 1,17 | 0,2 |
| | | | | p2-3 | 5,00 | 0,02 |
| CC | 3 (7,7%)* | 2 (9,0%) | 0 (0,0%) | p1-2 | 0,40 | 0,5 |
| | | | | p1-3 | 4,29 | 0,03 |
| | | | | p2-3 | 2,50 | 0,1 |
| Аллель А | 57 (73,1%)*# | 30 (68,2%)# | 38 (65,5%)# | p1-2 | 12,85 | 0,0003 |
| | | | | p1-3 | 6,13 | 0,01 |
| | | | | p2-3 | 1,29 | 0,2 |
| Аллель С | 21 (26,9%)* | 14 (31,8%) | 20 (34,5%) | p1-2 | 2,05 | 0,1 |
| | | | | p1-3 | 0,04 | 0,8 |
| | | | | p2-3 | 1,53 | 0,2 |

Примечание:

* – статистически значимые различия при сравнении с группой 3 ($p < 0,05$)

– статистически значимые различия при сравнении внутри группы с генотипом CC, аллелью С

Согласно представленным данным в таблице 1, в группе детей с АГ достоверно чаще встречался генотип AA, по сравнению с группой 2 ($\chi^2=6,37$; $p=0,01$) и группой 3 ($\chi^2=7,68$; $p=0,005$). Генотип AC встречался чаще среди здоровых детей по сравнению с группой 2 ($\chi^2=5,00$; $p=0,02$). Установлено, что в группе детей с АГ значимо чаще встречался генотип CC по сравнению с пациентами группы сравнения ($\chi^2=4,29$; $p=0,03$).

При анализе распределения частот генотипов между пациентами каждой группы показал достоверное преобладание генотипа AA и AC по сравнению с генотипом CC ($p < 0,05$).

При анализе распределения аллелей по данному полиморфному варианту гена MTHFR установлено, что в группе детей с АГ значимо чаще встречалась аллель А, чем в группе 2 ($\chi^2=12,85$; $p=0,0003$) и в группе сравнения ($\chi^2=6,13$; $p=0,01$).

При анализе распределения аллелей между пациентами каждой группы показал достоверное преобладание аллели А по сравнению с аллелью С ($p < 0,001$).

Выводы: установлено распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта A1298C гена метилентетрагидрофолатредуктазы у детей с артериальной гипертензией, с высоким нормальным артериальным давлением и среди здоровых детей.

Среди детей Гродненской области, в 44,4% случаев встречался гомозиготный генотип 1298AA, гетерозиготный генотип 1298AC – в 50,0%, носителями мутантного генотипа 1298 были 5,6% детей.

Установлено, что в группе детей с АГ значимо чаще встречался мутантный генотип CC по сравнению с пациентами группы сравнения.

Литература

1. Alghasham A, Settin AA, Ali A, Dowaidar M, Ismail H. Association of MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms with hypertension. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2012;6(1):3-11. doi:10.12816/0005968
2. Kong Y, Zheng J, Li L, Lu L, Wang J. Association of MTHFR Polymorphisms with H-Type Hypertension: A Systemic Review and Network Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy. *Int J Hypertens*. 2022 Mar 22;2022:2861444. doi: 10.1155/2022/2861444.
3. Meng H, Huang S, Yang Y, He X, Fei L, Xing Y. Association Between *MTHFR* Polymorphisms and the Risk of Essential Hypertension: An Updated Meta-analysis. *Front Genet*. 2021 Nov 26;12:698590. doi: 10.3389/fgene.2021.698590.
4. Wu YL, Hu CY, Lu SS, Gong FF, Feng F, Qian ZZ, Ding XX, Yang HY, Sun YH. Association between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T/A1298C polymorphisms and essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2014 Dec;63(12):1503-11. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.001.
5. Павлова О.С., Огурцова С.Э., Ливенцева М.М., Коробко И.Ю., Мрочек А.Г. Артериальная гипертензия и полиморфизм C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы. *Кардиология*. 2018;58(10):5–11.