

ПОЛИМОРФИЗМЫ В ГЕНАХ *AGT*, *VEGFA* И *MTHFR* У ЖЕНЩИН С ЗАДЕРЖКОЙ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Алсет Дема¹, Новикова И.А.¹, Бутенко Е. В. ¹, Покудина И.О.¹, Забанова Е. А.², Кузнецова Н. Б. ²

¹ Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия.

² Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Задержка развития плода (ЗРП) является многофакторным синдромом, при котором плод не достигает своего генетически детерминированного потенциального размера. Последствия ЗРП для здоровья ребенка достаточно серьезны, могут быть как краткосрочными, так и долгосрочными. По последним статистическим данным частота встречаемости этого синдрома в Российской Федерации составляет от 5 % до 17,5 % среди доношенных детей, а среди недоношенных детей данная патология встречается еще чаще. С точки зрения генетики ЗРП можно рассматривать как мультифакторное заболевание. В настоящее время число генов-кандидатов, нарушения в которых могут приводить к развитию ЗРП, насчитывает более тысячи генов, хотя ни один из них не оказался достаточно точным в качестве единственного прогностического маркера. Соответственно, изучение наследственных детерминантов, предрасполагающих к осложнениям беременности (включая ЗРП), может стать важным перспективным инструментом предиктивной диагностики. Целью данного исследования являлось изучение ассоциации полиморфизмов генов ангиотензиногена *AGT* (T704C), сосудистого эндотелиального фактора роста *VEGFA*(C634G) и метилен-

тетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (C677T) с риском развития ЗРП.

55 беременных женщин были разделены на две группы в зависимости от наличия ЗРП: здоровая беременность (n = 22) и ЗРП осложненная (n = 33). Геномная ДНК выделялась из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех» (Россия)). Исследование полиморфизмов было проведено методом ПЦР с использованием комплекта реагентов «SNP-экспресс» производства НПФ «Литех» (Россия). Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы STATTECH. Межгенные взаимодействия были изучены с использованием алгоритма Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) (Motsinger et al., 2006).

Исследование частот генотипов изученных полиморфных маркеров показало, что в популяционной выборке эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Частота генотипов и аллелей в исследуемой популяции представлена в таблице 1. Ассоциации полиморфизмов в изучаемых генах с развитием ЗРП обнаружено не было.

ТАБЛИЦА 1 – ЧАСТОТА АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ *AGT* (T704C), *VEGFA*(C634G) И *MTHFR* (C677T) БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН.

Ген / полиморфизм	Генотип / аллель	Частота распределения (%) при ЗРП	Частота распределения (%) в контрольной группе	ОШ (95% ДИ); P-значение
<i>AGT</i> (T704C)	ТТ	23	21	0.8 (0.18 – 3.47) p = 0.957
	ТС	50	50	
	СС	27	30	
	Т	47.7	45.7	0.95 (0.170 – 5.301); p = 0.954
	С	52.3	54.3	
<i>VEGFA</i> (C634G)	СС	21	11	0.714 (0.16 – 3.18); p = 0.602
	СG	50	44	
	GГ	30	44	
	G	45.5	33.3	0.333 (0.036– 3.056) p = 0.313
	С	54.5	66.7	
<i>MTHFR</i> (C677T)	СС	69	62	1.725 (0.55 – 5.39); p=0.39
	СТ	28	34	
	ТТ	3	5	
	С	83.3	78.6	0.580 (0.186 – 1.811) p=0.347
	Т	16.7	21.4	

В исследовании был проведен анализ межгенных взаимодействий полиморфных вариантов генов *AGT*, *VEGFA* и *MTHFR* с помощью алгоритма снижения размерности (MDR), который выявил одну статистически значимую двух-локусную модель. Согласно этой модели, наличие мутантных аллелей двух полиморфизмов *AGT*(T704C) и *VEGFA*(C634G) значительно увеличивает риск ЗРП (ОШ=9; 95% ДИ 1.2-67.4; $p=0.0198$). Модель взаимодействия считалась действительной, если согласованность перекрестной проверки $\geq 9/10$, модель, полученная в исследовании, характеризуется максимальной воспроизводимостью.

Выводы: таким образом, не было выявлено значимых различий при сравнении распределения генотипов по генам *AGT* (T704C), *VEGFA*(C634G) и *MTHFR* (C677T) в основной и контрольной группе. Однако вариант генотипа с двумя мутантными аллелями *AGT* (704C) и *VEGFA*(634G) был значительно ассоциирован с риском ЗРП.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности № 0852-2020-0028.

СКРИНИНГ МУТАЦИЙ 5382INS_C В ГЕНЕ BRCA1 И 6174DEL_T В ГЕНЕ BRCA2 У НАСЕЛЕНИЯ Г.УФЫ

Целоусова О.С., Овсянникова Л.Б.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

Технический прогресс и интенсивная хозяйственная деятельность приводит к загрязнению окружающей среды, и как следствие накоплению мутагенных факторов, способных повреждать ДНК и вызывать мутации в соматических и половых клетках человека. Ускорение мутационного процесса влечет за собой нарушение процессов реализации генетической информации, злокачественную трансформацию клеток, увеличивает частоту наследственных болезней и врожденных пороков развития, снижает качество и продолжительность жизни отдельных индивидов, уменьшает приспособленность населения промышленных регионов. Город Уфа, столица Республики Башкортостан испытывает воздействие всего комплекса антропогенных мутагенных факторов, в этой связи остро встает проблема оценки реальной генетической опасности и влияния загрязнения окружающей среды на здоровье человека. Гены *BRCA1* и *BRCA2* являются генами-супрессорами, белковые продукты которых, участвуют в процессах гомологичной репарации двунитевых разрывов ДНК, контроле клеточного цикла, регуляции транскрипции. Наличие патологических мутаций в генах *BRCA1* или *BRCA2* вызывает потерю функций белков, кодируемых этими генами, и являются причиной геномной нестабильности, которая в конечном итоге может привести к онкогенной трансформации клеток.

Целью исследования заключалась в анализе частот встречаемости патогенных мутаций 5382ins_C в гене *BRCA1* и 6174del_T в гене *BRCA2* у практически здоровых жителей г.Уфы (Республика Башкортостан).

Материалы и методы. Материалом для исследования являлись образцы ДНК 380 практически здоровых жителей г.Уфы, среднего возраста 18,32±0,45 лет.

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов стабилизированной ЭДТА периферической венозной крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Определение мутаций проводили аллель-специфичным ПЦР/ПДРФ анализом. Для проверки статистических ги-

потез использовали точный критерий Фишера при 5% критическом уровне значимости нулевой гипотезы (SPSS Statistic 17.0).

Основные результаты. В гене *BRCA1*, локализованном на хромосоме 17q21.31, исследовали мутацию 5382ins_C, возникающую в результате инсерции цитидинмонофосфата в позиции 5382 последовательности ДНК. В гене *BRCA2*, локализованном на хромосоме 13q13.1, анализировали мутацию 6174del_T, происходящую за счёт делеции тимидинмонофосфата в позиции 6174. Распределение частот генотипов для мутации 5382ins_C в гене *BRCA1* соответствовало ожидаемому по уравнению Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,006$, $p=0,94$), для мутации 6174del_T в гене *BRCA2* установлено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга ($\chi^2=145,88$, $p=0,00001$).

Суммарная частота мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* составила 4,24% ($n=12$) от общего числа обследованных ($n=380$). В результате скрининга мутации 5382ins_C в гене *BRCA1* среди практически здоровых жителей г.Уфы инсерция C в позиции 5382 была выявлена в гетерозиготном состоянии у 3 человек (0,79 %). Гомозиготный мутантный генотип не был обнаружен. Гомозиготный нормальный генотип присутствовал у 99,21% обследованных лиц. Не установлено достоверных различий по распределению мутантных аллелей гена *BRCA1* ($p=0.249$).

В результате скрининга мутации 6174del_T в гене *BRCA2* делеция тимидинмонофосфата установлена в 2,38% случаев ($n=9$). Показаны достоверные различия по распределению мутантного аллеля гена *BRCA2* ($p=0.0002$). Мутантный гомозиготный генотип был выявлен у 1,59% обследованных ($n=6$). Гетерозиготная мутация встречалась с частотой 0,79% ($n=3$) среди обследованных лиц. Нормальный гомозиготный генотип обнаружен у 96,55% индивидуумов ($n=364$).

Заключение. Полученные нами результаты согласуются с частотами, выявленными для мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в российской популяции.