



# ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

1(16) 2016

КАЗАХСТАНСКАЯ АССОЦИАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ



## ИННОВАЦИОННЫЕ СИСТЕМЫ ВЗЯТИЯ КРОВИ В СОЧЕТАНИИ С МАКСИМАЛЬНЫМ КОМФОРТОМ ПАЦИЕНТА

### ОДНА СИСТЕМА - 2 МЕТОДА

- Комплексное решение проблем преаналитического этапа
- Высокое качество и надежность
- Достоверный результат исследования
- Уникальная возможность выбора техники взятия крови
- Совместимость со всеми типами анализаторов и автоматическими лабораторными системами
- Безопасность медицинского персонала и пациентов без компромиссов
- Удобство использования
- Отсутствие дискомфорта пациента
- Цветовая маркировка пробирок
- Оптимальный визуальный контроль качества пробы крови
- Немецкое качество



**Labtronic®**

ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОРУДОВАНИЕ И РЕАГЕНТЫ



[www.labmed.kz](http://www.labmed.kz)



## ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Перекисное окисление липидов и деградация малонового диальдегида у детей с церебральным параличом А.Т. Мусаев, Г.Е. Алибаева, М.А. Абдинасыр, П.А. Мусабаяева, Р.С. Юсупова, Е.Н. Алдаберген, С.К. Торыбаева	4	Lipid peroxidation and degradation of malondialdehyde In children with cerebral palsy A.T. Mussayev, G.E. Alibayeva, M.A. Abdinasyr, P.A. Mussabayeva, R.S. Yussupova, E.N. Aldabergenov, S.K. Torybaeva
Қазақстан республикасының зертханалық қызметін жетілдіру моделдері Г.Е. Аскарова	9	Model transformation laboratory service of the Republic of Kazakhstan G.E. Askarov
Postprandial hyperglycemia in the prevention of vascular complications in children with type 1 diabetes mellitus N. Bekenov, P. Kalmenova, A. Duysenbaeva	14	Постпрандиальная гипергликемия в профилактике сосудистых осложнений при сахарном диабете 1 типа у детей Н. Бекенов, П. Калменова, А. Дүйсенбаева
Особенности клинических и лабораторных показателей менингококкового менингита Л.Т. Ералиева, А.Т. Мусаев, Г.Е. Алибаева, З.М. Жанен, З.А. Неметова, Д.Т. Жандильдина	18	Special features of meningococcal meningitis clinical and laboratory parameters L.T. Yeraliyeva, A.T. Mussayev, G.E. Alibayeva, Z.M. Janen, Z.A. Nemetova, D.T. Zhandildina
Исследование полиморфизма генов фолатного цикла у женщин казахской этнической группы с осложнениями беременности А.М. Калимагамбетов, А.Х. Ерденова, Н.К. Дегемерзанова, З.Б. Ракишева, Ш.А. Бейсембаева, М.И. Валяева, С.Б. Даулетбаева	24	Studying of the polymorphism of the folate cycle genes in kazakh woman pregnancy complications A.M. Kalimagambetov, A.H. Erdenova, N.K. Degemerzanova, Z.B. Rakisheva, A.Sh. Beysembaev, M.I. Valyeva, S.B. Dauletbaeva
Молекулярно-генетическая диагностика при мужском бесплодии З.Б. Ракишева, Н.К. Дегемерзанова, А.Х. Ерденова, М.В. Соломатин	30	Molecular genetics diagnosis in male infertility Z. B. Rakisheva, N. To.Daemarteba, Erdenova A. H., M. V. Solomatin
Карнозин и его биомедицинское значение Н.Р. Аблаев	34	Carnosine and its biomedical value N.R. Ablayev
Медицина 5 п и лабораторная медицина как основа новой системы здравоохранения С.Н. Щербо, Д.С. Щербо	41	Medicine 5 P and laboratory medicine as a basis the new health care system S.N. Scherbo, D.S. Scherbo
Serum hyaluronic acid as a test for liver fibrosis assessment in chronic liver diseases Jérôme Guéhot, Pharm D, PhD	48	Концентрация гиалуроновой кислоты в сыворотке в качестве анализа для обследования фиброза печени при хронических заболеваниях печени Жером Гешо, доктор фармацевтических наук, PhD
<b>БИОМЕДИЦИНА</b>		
Взаимодействие miRNA с mRNA генов, участвующих в циркадных ритмах человека А.Т. Иващенко, Р.Е. Ниязова, А.А. Акимниязова, Ш.А. Атамбаева	52	Interaction between miRNAs and the mRNAs of genes involved in human circadian rhythms A.T. Ivashchenko, R.Y. Niyazova, A.A. Akimniyazova, S.A. Atambaeva
Биофотоника в нейронных сетях И.С. Блохин, М.И. Касымбаев, А. Татенов, С. Тулеуханов	59	Biophotonics in neural networks I.S. Blokhin, M.I. Kasymbaev, A. Tatin, S. Tuleuhanov
Современные аспекты хрономедицины С.Т. Тулеуханов, Н.Т. Аблайханова, М.С. Кулбаева, Е.В. Швецова, Э.А. Калиев	62	Modern aspects chronomedicine S.T. Tleuhanov, N.T. Ablayhanova, M.S. Kulbaev, E.V. Shvetsova, E.A. Kaliev
Электроферментативная аналитическая система для скрининга биологически активных веществ Ю.А. Шаповалов, С.Т. Тулеуханов, Е.В. Швецова, Г.Д. Ткачева	67	Elektrofermentativnaya analytical system for screening biologically active substances Y.A. Shapovalov, S.T. Tuleuhanov, E.V. Shvetsova, G.D. Tkacheva
Создание клинической базы в рамках медико- биологического кластера КазНУ им. аль-Фараби Э.А. Калиев, Е.А. Ан	72	The development of a clinical site within the medical-biological cluster of the al-farabi kazakh national university E.A. Kaliev, E.A. An



УДК 575.174.015.3:618.3-06

# ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА У ЖЕНЩИН КАЗАХСКОЙ ЭТНИЧЕСКОЙ ГРУППЫ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ БЕРЕМЕННОСТИ

А.М. Калимагамбетов<sup>1</sup>, А.Х. Ерденова<sup>2</sup>, Н.К. Дегемерзанова<sup>2</sup>, З.Б. Ракишева<sup>2</sup>,  
Ш.А. Бейсембаева<sup>3</sup>, М.И. Валяева<sup>1</sup>, С.Б. Даудетбаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Казахстан, Алматы

<sup>2</sup>Генетическая лаборатория ТОО «TreeGene», Казахстан, Алматы

<sup>3</sup>Казахский национальный медицинский университет  
им. С.Д. Асфендиярова, Казахстан, Алматы

## АННОТАЦИЯ

Целью исследования явилось определение частоты аллелей и полиморфных вариантов генов фолатного цикла MTHFR, MTRR, MTR у женщин казахской этнической группы с осложнениями беременности. Исследование полиморфизма генов MTR, MTRR, MTHFR проводилось с использованием аллель-специфических праймеров методом ПЦР на RealTime амплификаторе CFX96 (BioRad, USA). Детекция продуктов амплификации на аппарате CFX96 BioRad осуществлялась автоматически в каждом цикле амплификации. Сравнительный анализ распределения частот аллелей генов MTR, MTRR и MTHFR в группе женщин с осложнениями беременности не выявил достоверных различий относительно распределения их частот в контрольной группе. Анализ распределения полиморфных вариантов генов фолатного цикла по критерию  $\chi^2$  и ОШ показал, что достоверных различий между группой женщин с осложнениями беременности и контрольной группами по частотам встречаемости гомозигот по аллелю дикого типа, гетерозигот и гомозигот по мутантному аллелю не наблюдается. Отмечается тенденция к увеличению доли генотипа GG (8.3%) гена MTR и генотипа AG (61.7%) гена MTRR в группе женщин с осложнениями беременности по сравнению с контрольной группой - 3.0% и 42.4%, соответственно в 2.8 и 1.5 раза.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, MTR, MTRR, MTHFR, тромбофилия, осложнения беременности.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Современные молекулярно-генетические методы исследования позволяют не только проводить точную молекулярную диагностику, но и определить с большой степенью вероятности предрасположенность человека к тому или иному заболеванию. В клинической практике это осуществляется с помощью молекулярного тестирования генов, получивших название генов предрасположенности или "генов-кандидатов" [1, 2].

В основе молекулярно-генетического исследования лежит выявление мутаций (полиморфизмов) генов, ассоциированных с риском того или иного заболевания. При этом несинонимические однонуклеотидные мутации (SNPs) приводят к изменению структуры белка, функциональной активности ферментов, что в свою очередь обуславливают изменение клинических признаков.

Серьезной глобальной медико-социальной проблемой является тромбофилия – патологическое состояние, характеризующееся повышением свертывания крови и склонностью к тромбозам и тромбозам, являющихся одним из основных при-

чин смертности населения.

Полученные на сегодняшний день данные позволяют рассматривать тромбофилию как многофакторное заболевание, определяемое соотношением средовых и наследственных факторов [3].

Тромбофилия условно разделяется на приобретенную (антифосфолипидный синдром) и наследственную.

Для проявления наследственных форм тромбофилии как мультифакториального заболевания необходимо воздействие факторов среды, таких как травма, хирургическое вмешательство, опухоли, беременность, прием гормональных препаратов с целью контрацепции или заместительной терапии и др. [2, 4].

С современной точки зрения тромбофилия рассматривается как этиопатогенетический фактор для широкого спектра заболеваний и синдромов: синдрома потери плода, преэклампсии, повторных неудач экстракорпорального оплодотворения и т.д. Роль тромбофилии в структуре причин синдрома потери плода составляет 40-80% [5-7].

Одной из причин осложнений беременности является полиморфизм генов фолатного обмена. Фо-

латы играют важную роль в синтезе нуклеотидов и репликации ДНК. Недостаточное поступления фолатов во время беременности нарушает процессы работы генома, сказываясь, в первую очередь, на быстропролиферирующих тканях, таких как кроветворные, эпителиальные, приводя к расстройствам эмбриогенеза и различным порокам развития плода [8].

Кроме влияния на эмбриогенез, дефицит фолатов сказывается на пролиферации клеток хориона и формировании плаценты, что осложняет течение беременности, повышая риск плацентарной недостаточности, задержки роста, преэклампсии и других нарушений внутриутробного развития [9].

Мутантные аллели однонуклеотидных полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла приводят к снижению активности ферментов фолатного цикла и усилению патогенного влияния внешней среды на развитие эмбриона и накоплению в клетках и плазме гомоцистеина, обладающего токсическим воздействием. Гомоцистеин запускает процессы тромбообразования, становясь причиной ряда акушерских осложнений (задержка роста плода, гибель плода и т.д.). Эндотелиальная дисфункция, наблюдаемая при гипергомоцистеинемии, сопровождаемая развитием атероза сосудов, десинхронизацией процессов фибринолиза и фибринообразования, вазоконстрикцией, возможно, способствует нарушению выработки плодного яйца, инвазии трофобласта в плацентации, что и обуславливает развитие акушерской патологии [5-8].

Среди открытых на сегодняшний день наследственных маркеров тромбофилии важная роль в структуре ранних репродуктивных потерь и акушерских осложнений показана для мутаций генов фолатного цикла – метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), редуктазы (MTRR) и метионин синтазы (MTR).

Полиморфные варианты генов MTHFR, MTRR и MTR, обуславливая различную функциональную значимость белковых продуктов, влияют на широкий спектр биохимических реакций в ходе фолатного цикла и, по мнению ряда авторов, могут рассматриваться как фактор риска развития целого ряда заболеваний [10, 11].

Согласно исследованию отечественных ученых отмечается значительная роль приобретенной и генетически обусловленной тромбофилии в генезе синдрома потери плода у женщин казахской популяции [12, 13].

Однако ряд авторов отрицает роль полиморфизма генов фолатного цикла в патогенезе привычных выкидышей [14].

Результаты отдельных исследований, посвященных роли тромбофилии, неоднозначны и носят весьма противоречивый характер. Ряд авторов не выявили ассоциацию генов тромбофилии с осложнениями беременности (невывашивание, преэклампсия и др.) [15-17].

Целью данного исследования явилось определение частоты аллелей и полиморфных вариантов

генов фолатного цикла MTHFR, MTRR, MTR у женщин казахской этнической группы с осложнениями беременности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы беременные женщины, направленные из Городского перинатального центра и женских консультаций № 3, № 6 и № 8 г. Алматы. Образцы крови для выделения ДНК были получены от 93 женщин. Основную группу (n=60) составили женщины, имевшие в анамнезе от двух и более беременностей с осложнениями в виде преэклампсии, эклампсии, замершей беременности, самопроизвольных выкидышей и т.д. Контрольную группу (n=33) составили женщины с двумя и более нормальными исходами беременностей и не имевшие осложнений во время беременности в анамнезе. Средний возраст женщин в основной группе составил  $32,0 \pm 0,50$  лет, в контрольной группе -  $33,6 \pm 0,33$  лет. Средний возраст менархе составил  $13,76 \pm 2,1$  лет в основной группе и  $13,70 \pm 0,8$  лет в контроле. Все женщины проходили комплексное обследование, включающее как клинико-лабораторные исследования, так и медико-генетическое тестирование полиморфизма генов. Все женщины дали информированное согласие на обследование.

ДНК выделялась из лимфоцитов периферической крови с помощью методики «DNA Blood», Центр Молекулярной Генетики, Москва, РФ. Исследование полиморфизма генов MTR, MTRR, MTHFR проводилось с использованием аллель-специфических праймеров методом ПЦР на RealTime амплификаторе CFX96 (BioRad, USA). Детекция продуктов амплификации на аппарате CFX96 BioRad осуществлялась автоматически в каждом цикле амплификации.

Для анализа ассоциации маркеров исследуемых генов с тромбофилией был использован критерий  $\chi^2$  Пирсона, позволяющий оценить статистическую значимость различий частоты аллелей и генотипов между группами больных и контроля. Значения считали статистически достоверными при  $p \leq 0,05$ . Об ассоциации полиморфных аллелей с заболеванием судили по величине отношения шансов (ОШ). Для вычисления ОШ использовали программу онлайн калькулятора (находится в режиме свободного доступа, <http://medstatistic.ru/calculators.html>) с поправкой на доверительный интервал (ДИ) в 95%. Если показатель относительных шансов с поправкой на ДИ превышал единицу, предполагаемый фактор риска (наличие мутантного аллеля) считали значимым для развития патологии [18].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблицах 1 и 2 представлены предварительные данные исследования частот аллелей и полиморфизма генов фолатного цикла у женщин основной и контрольной групп. Все изученные полиморфизмы находятся в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ).

Сравнительный анализ распределения частот ал-

лелей генов MTR, MTRR и MTHFR в основной группе не выявил достоверных различий относительно распределения их частот в контрольной группе. Отмечается тенденция к увеличению частоты аллеля G гена MTRR в основной группе (52.5%) по сравнению с контрольной группой (43.7%) в 1,2 раза.

Для оценки вклада полиморфизма генов фолат-

типа, гетерозигот и гомозигот по мутантному аллелю не наблюдается (таблица 2): ОШ для MTR=0.857 (95% ДИ: 0.345- 2.130), для MTRR =2.619 (95% ДИ: 0.967- 7.095), для MTHFR= 0.729 (95% ДИ: 0.311- 1.710), при достоверности  $p>0,05$  для всех случаев.

Согласно полученным результатам, наблюдается тенденция к увеличению доли генотипа GG (8.3%)

Таблица 1 – Частота аллелей генов фолатного цикла в основной и контрольной группе

Локус	Аллель	Количество		Частота, %		ОШ (95% ДИ)	$\chi^2$ , p
		основная	конт-рольная	основная	конт-рольная		
MTR A2756G	A	97	54	80.8	81.8	1.067 (0.492-3.312)	0.027 p>0.05
	G	23	12	19.2	18.2		
MTRR A66G	A	57	36	47.5	56.3	1.421 (0.772-2.616)	0.027 p>0.05
	G	63	28	52.5	43.7		
MTHFR C677T	C	86	45	71.7	68.2	0.847 (0.441-1.627)	0.027 p>0.05
	T	34	21	28.3	31.8		

ного цикла в развитии осложнений беременности вычисляли ОШ, при этом группа риска включала в себя гетерозиготы и гомозиготы по полиморфному аллелю. Значения ОШ составило для G аллеля гена MTR 1.067, для G аллеля гена MTRR 1.421 и для T аллеля гена MTHFR 0.847. Несмотря на то, что вероятность осложнений беременности при носительстве полиморфных аллелей генов MTR и MTRR составила больше 1, нижняя граница значений при внесении поправок на 95 % доверительный интервал (ДИ) оказалась меньше 1.

Таким образом, можно утверждать, что связь ри-

гена MTR и генотипа AG (61.7%) гена MTRR в группе женщин с осложнениями беременности по сравнению с контрольной группой - 3.0% и 42.4%, соответственно в 2.8 и 1.5 раза.

Работы последних лет по изучению роли полиморфизма генов фолатного цикла в развитии осложнений беременности показали неоднозначные результаты.

При изучении полиморфизма генов гемостаза и фолатного цикла у женщин с невынашиванием беременности установлено, что частота встречаемости полиморфного аллеля 677T гена MTHFR и аллеля

Таблица 2 – Распределение полиморфных вариантов генов фолатного цикла

Локус	Генотип	Основная группа, n=60		Контрольная группа, n=33		ОШ (95% ДИ)	$\chi^2$ , p
		n	%	n	%		
MTR A2756G	A/A	42	70	22	66.7	0.857 (0.345- 2.130)	0.110 p>0,05
	A/G	13	21.7	10	30.3		
	G/G	5	8.3	1	3.0		
MTRR A66G	A/A	10	16.7	11	33.3	2.619 (0.967- 7.095)	3.715 p>0,05
	A/G	37	61.7	14	42.4		
	G/G	13	21.7	7	21.2		
MTHFR C677T	C/C	32	53.3	15	45.4	0.729 (0.311- 1.710)	0.529 p>0,05
	C/T	22	31.7	15	45.4		
	T/T	6	10	3	9.1		

ска развития осложнений беременности и носительства полиморфных аллелей статистически не достоверна ( $p>0.05$ ).

Статистический анализ распределения полиморфных вариантов генов фолатного цикла по критерию  $\chi^2$  и ОШ показал, что достоверных различий между основной и контрольной группами по частотам встречаемости гомозигот по аллелю дикого

2756G гена метионинсинтазы MTR в гетерозиготном состоянии в группе пациенток с невынашиванием беременности не отличалась от контрольной группы [19].

По результатам исследования влияния полиморфных вариантов генов фолатного цикла на течение беременности сделан вывод, что тромбофилические состояния (мутации генов MTRR, MTR,

ому аллели MTR=0.857 (95% ДИ: 311-1.710), наблюдается GG (8.3%)

$\chi^2$ , р
0.27 p>0.05
0.27 p>0.05
0.27 p>0.05

В группе по сравнению с контрольной группой, соответствующей этнической принадлежности, частоты полиморфизма генов фолатного обмена и гомозиготности аллеля

$\chi^2$ , р
0.110 p>0,05
3.715 p>0,05
0.529 p>0,05

гетерозиготности аллеля MTRR, MTR

являются одной из важных причин тромбофилических осложнений, невынашивания беременности и фето-плацентарной недостаточности [20].

Исследования ассоциаций молекулярно-генетических маркеров генов фолатного цикла с развитием преэклампсии у беременных русской национальности показало, что наибольшие различия частот генетических полиморфизмов генов фолатного обмена у беременных с преэклампсией и контрольной группы выявлены по +1298AC MTHFR (35,74% и 41,52%, соответственно), +1298CC MTHFR (20,96% и 13,45%), MTR-2756GG (5,35% и 2,41%) [21].

Изучение роли тромбофилии в генезе синдрома потери плода у женщин казахской популяции показало, что генетически обусловленная тромбофилия, в которой относится, в частности, мутация MTHFR C677T, обнаружена у 53 % пациенток. При этом му-

тация фермента MTHFR выявлена у 41 % беременных, из них у 37 % — гетерозиготная форма, а у 4 % — гомозиготная форма [12].

Однако в проведенном нами исследовании не было обнаружено ассоциаций осложнений беременности с полиморфными вариантами генов фолатного цикла. В то же время, возможность вклада мутантных аллелей в осложнение беременности не может быть полностью исключена. На это указывает наблюдаемая тенденция увеличения доли аллелей и полиморфизма генов фолатного обмена в развитии осложнений беременности у женщин казахской этнической группы. Для полного выяснения изучаемого вопроса необходимо дальнейшее исследование с использованием более крупных выборок.

Работа выполнена в рамках проекта МОН РК ГР № 0115PK00287. Руководитель: Калимагамбетов А.М.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Бочков Н.П. Вклад генетики в медицину // Российские медицинские вестн. – 2001. – Т. 6. – № 4. – С. 4 – 13.
2. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Издательство Н-Л., 2009. – 528 с.
3. Lachwood C.J., Inherited thrombophilias in prefnant patients: detection and treatment paradigm. // *Obstetrics and Gynecology*. - 2002. - Vol. 99 – P. 333-341.
4. Zetter B. Haemostatic changes in pregnancy // *Thromb. Res.* - 2004. - Vol. 114, № 5-6. - P. 409-414.
5. Sini H.B., Schust D.J. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy // *Rev Obstet Gynecol.* - 2009. - Vol. 2. - P. 76–83.
6. Jaleh Z., Mozhdah M., Khatereh A., Fariborz G., Zohreh T. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* - 2011. - Vol. 155. – P. 207–20.
7. Макарян А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. – М.: Трида-Х, 2003. – 904 с.
8. Blom H.J. Folic acid, methylation and neural tube closure in humans // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* – 2009. – Vol. 85, N 4. – P. 295–302.
9. Taparia S., Gelineau-van Waes J., Rosenquist T.H., Finnell R.H. Importance of folate-homocysteine homeostasis during early embryonic development // *Clin Chem Lab Med.* - 2007. - Vol. 45, № 12. – P. 1717–1727.
10. Фетисова И.Н., Добролюбов А.С., Липин М.А. и др. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека // *Вестник новых медицинских технологий*. 2007. Т. X, № 1. С. 23–28.
11. Bruce K.D., Cagampang F.R. Epigenetic priming of the metabolic syndrome // *Toxicol. Mech. Methods.* -2011. -Vol. 21, № 4. -P. 353–361.
12. Рапильбекова Г. К., Мамедалиева Н. М. Роль тромбофилии в генезе синдрома потери плода у женщин казахской популяции // *Журнал акушерства и женских болезней*. - 2006. - № 3. - С. 31-34.
13. Мамедалиева Н.М., Рапильбекова Г.К., Святова Г.С., Исраилова М.З. Патогенетические аспекты развития синдрома потери плода при тромбофилии // *Международный форум «Актуальные аспекты акушерства, гинекологии и перинатологии»*, г. Алматы, 16-18 июня, 2008. - С. 126-129.
14. Laituri H., Kaaja R., Ylikorkala O., Hiltunen T., Kontula K. 677 T polymorphism of the MTHFR gene and pre-eclampsia // *Obstet Gynecol.* – 2000. – Vol. 96. – P. 277-280.
15. Kugferminc M.J. Thrombophilia and pregnancy // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 1. — P. 111.
16. Robertson L., Wu O., Langhorne P., Twaddle S., Clark P., Lowe G.D., Walker I.D., Greaves M., Brenkel I., Regan L., Gour L.A. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review // *Br. J. Haematol.* — 2005. — Vol. 132. — P. 171-196.
17. Morrison E.R., Miedzybrodzka Z.H., Campbell D.M., Haites N.E., Wilson B.J., Watson M.S., Greaves M., Vickers M.A. Prothrombotic genotypes are not associated with preeclampsia and gestational hypertension: results from a large population based study and systematic review // *Thromb. Haemost.* – 2002. – Vol. 87. - № 5. – P. 777–778.
18. Раброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. - М.: Медиа Сфера. – 2003. – 312 с.
19. Савенкина Н.Е. Полиморфизм генов гемостаза и фолатного цикла у женщин с невынашиванием беременности. *Modern problems and ways of their solution in science, transport, production and education*, 2012. <http://www.sworld>.



- com.ua/index.php/ru/conference/the-content-of-conferences/archives-of-individual-conferences/december-2012.
20. Булиева Н.Б., Черменева Н.М. Влияние полиморфных вариантов генов фолатного цикла на течение беременности // Гематол. и трансфузиол., 2012. - т. 57. - № 3. - С.33-34.
21. Тверская А.В. Анализ вклада полиморфизмов генов фолатного обмена в генетическую предрасположенность к развитию преэклампсии // Современные проблемы науки и образования (электронный журнал). - 2014. - № 6.

## REFERENCES

1. Bochkov N.P. Rossijskie medicinskie vesti, 2001, 4, 4 – 13 (in Russ.).
2. Geneticheskij pasport – osnova individual'noj i prediktivnoj mediciny, pod red. V.S. Baranova. Spb.: Izdatel'stvo N-L., 2009, 528 (in Russ.).
3. Lackwood C.J. Obstetrics and Gynecology, 2002, 99, 333-341.
4. Brenner B. Thromb. Res., 2004, 114, 5-6, 409-414.
5. Ford H.V., Schust D.J. Rev Obstet Gynecol, 2009, 2, 76–83.
6. Jaleh Z., Mozhdah M., Khatereh A., Fariborz G., Zohreh T. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol., 2011, 155, 217–20.
7. Makacarija A.D., Bicaadze V.O. M.: Triada-H, 2003, 904 (in Russ.).
8. Blom H.J. Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol., 2009, 85, 4, 295–302.
9. Taparia S., Gelineau-van Waes J., Rosenquist T.H., Finnell R.H. Clin Chem Lab Med., 2007, 45, 12, 1717–1727.
10. Fetisova I.N., Dobrolyubov A.S., Lipin M.A. i dr. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij, 2007, 10, 1, 23–28 (in Russ.).
11. Bruce K.D., Cagampang F.R. Toxicol. Mech. Methods, 2011, 21, 4, 353–361.
12. Rapil'bekova G. K., Mamedalieva N. M. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej, 2006, 3, 31-34 (in Russ.).
13. Mamedalieva N.M., Rapil'bekova G.K., Svyatova G.S., Israilova M.Z. Almaty, 16-18, 2008, 126-129 (in Russ.).
14. Laivuori H., Kaaja R., Ylikorkala O., Hiltunen T., Kontula K. Obstet Gynecol., 2000, 96, 277-280.
15. Kupferminc M.J. Reprod. Biol. Endocrinol., 2003, 1, 111.
16. Robertson L., Wu O., Langhorne P., Twaddle S., Clark P., Lowe G.D., Walker I.D., Greaves M., Brenkel I., Regan L., Greer I.A. Br. J. Haematol., 2005, 132, 171-196.
17. Morrison E.R., Miedzybrodzka Z.H., Campbell D.M., Haites N.E., Wilson B.J., Watson M.S., Greaves M., Vickers M.A. Thromb. Haemost., 2002, 87, 5, 777–778.
18. Rebrova O.Ju. Media Sfera, 2003, 312 (in Russ.).
19. Samyshkina N.E. <http://www.sworld.com.ua/index.php/ru/conference/the-content-of-conferences/archives-of-individual-conferences/december-2012> (in Russ.).
20. Bulieva N.B., Chermeneva N.M. Gematol. i transfuziol., 2012, 57, 3, 33-34 (in Russ.).
21. Tverskaja A.V. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya (jelektronnyj zhurnal), 2014, 6 (in Russ.).

## ТҮЙІНДЕМЕ

## ҚАЗАҚ ЭТНИКАЛЫҚ ТОБЫНДАҒЫ ЖҮКТІЛІК АСҚЫНУЛАРЫ БАР ӘЙЕЛДЕРДІҢ ФОЛАТ ЦИКЛІНІҢ ГЕНДЕР ПОЛИМОРФИЗМІН ЗЕРТТЕУ

А. М. Калимагамбетов<sup>1</sup>, А. Х. Ерденева<sup>2</sup>, Н.К. Дегемерзанова<sup>3</sup>,  
З. Б. Ракишева<sup>2</sup>, Ш. А. Бейсембаев<sup>3</sup>, М. И. Валяева<sup>1</sup>, С. Б. Даулетбаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Қазақхский ұлттық университеті. Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ, Қазақстан, Алматы

<sup>2</sup>Генетическая зертханасы "ЖШС" TreeGene, Қазақстан, Алматы

<sup>3</sup>Қазақхский ұлттық медицина университеті. С.Д. Асфендиярова, Қазақстан, Алматы

Қазақ этникалық тобындағы жүктілік асқынулары бар әйелдердің және бақылау тобында фолат циклінің MTHFR, MTRR, MTRR гендер полиморфизмі және аллельдер жиілігі зерттелді.  $\chi^2$  және OR көрсеткіштері бойынша салыстырмалы талдау MTHFR, MTRR, MTRR гендер полиморфизмі және аллельдердің жиілігі жүктілік асқынулары бар әйелдер мен бақылау тобы арасында сенімді айырмашылық жоқ екендігін көрсетті.

Түйін сөздер: гендер полиморфизмі, MTR, MTRR, MTHFR, тромбофилия, жүктілік асқынулары

SUMMARY

STUDYING OF THE POLYMORPHISM OF THE FOLATE CYCLE GENES IN KAZAKH WOMAN PREGNANCY COMPLICATIONS

A.M. Kalimagambetov<sup>1</sup>, A.H. Erdenova<sup>2</sup>, N.K. Degemerzanova<sup>2</sup>, Z.B. Rakisheva<sup>2</sup>, A. Sh. Beysembaev<sup>3</sup>, M.I. Valyaeva<sup>1</sup>, S.B. Dauletbaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazakh National University. Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup>Laboratory Genetiçeskaya " " TreeGene, Kazakhstan, Almaty

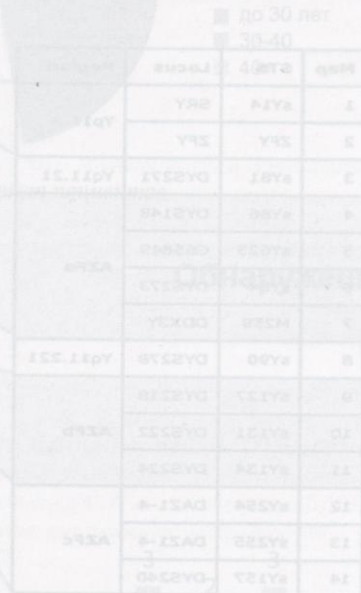
<sup>3</sup>Kazakh National Medical University. S.D. Asfendiyarov, Kazakhstan, Almaty

The frequencies of alleles and polymorphic variants in the folate cycle MTHFR, MTRR, MTR genes in kazakh woman with pregnancy complications and control groups are determined.

The  $\chi^2$  and OR comparative analysis of the allele frequencies and polymorphic variants of genes MTR, MTRR and MTHFR was not identified the significant differences between women with complications of pregnancy and women in the control group.

**Key words:** genetic polymorphism, MTR, MTRR, MTHFR, thrombophilia, pregnancy complications.

Рис. 1. Кривая АЗГ-анализа



Gene	Sample No.	Allele/Variant
MTR	1	TTT
	2	TCT
	3	TTT
MTRR	4	GGG
	5	GGG
	6	GGG
MTHFR	7	CC
	8	CC
	9	CC
Control	10	TTT
	11	TCT
	12	TTT
	13	GGG
	14	GGG
	15	GGG
	16	GGG
	17	GGG
	18	GGG