Монгол хүний удамзүйн судалгаануудын тойм

Н.Уянгахорол[1,2], Г.Чимэдлхамсүрэн[1], Б.Баярлах[1], Т.Сувд[1,3], Ө.Элбэрэлт[1], Б.Очбадрах[1], Я.Мөнхдэлгэр[1], Ж.Жамбалдорж[1], Ж.Сарантуяа[1,3]

[1]АШУҮИС, Био-Анагаахын сургууль, Молекул биологи-Удамзүйн тэнхим
[2]АШУҮИС-ийн төв эмнэлэг
[3]АШУҮИС, Био-Анагаахын хүрээлэн
Цахим шуудан: uyngaa0905@gmail.com, Утас: 99360786

Түлхүүр үг:

Удмын мэдээлэл
Харьцуулсан судалгаа
Вариац
Эрсдэлт хүчин зүйл

Товч утга:

Үндэслэл: Сүүлийн хэдэн арван жилд хүний удамшлын өвчин, зонхилон тохиолдох өвчлөл, тэр ч байтугай халдварт өвчний удамшлын урьдач нөхцлийг сонирхон судлах нь нэмэгдэж, генетикийн судалгааны аргачлал, технологийн хурдацтай дэвшилтэй зэрэгцэн генетик вариац ба өвчин хоорондын холбоо хамаарлын тухай асар их хэмжээний судалгааны баримт нотолгоонууд нийтлэгдсэн байна. Харин Монгол хүн амын дунд 1995 оноос хойш нэг нуклеотидын полиморфизм, богино давтагдсан дараалал, мутаци болон бусад генетик вариацуудыг судалсан олон тооны баримт байна. Генетикийн вариацуудыг судалсан судалгааны материал, нотолгоо нэмэгдэхийн хэрээр тэдгээрийг нэгтгэх, системчлэх, дүн шинжилгээ хийх, олон улсад хийгдсэн судалгаануудтай харьцуулах хэрэгцээ шаардлага урган гарч байна. Гэвч манай оронд генетик вариациуд, судалгааны баримт, нотолгоог нэгтгэсэн, тоймолсон судалгаа хараахан хийгдээгүй, мэдээллийн сан байхгүй байсаар байна. **Зорилго:** Өвчин эмгэгтэй холбоо хамааралтай кандидат ген, тэдгээрийн вариацууд, судалгааны ажлуудыг харьцуулах, нэгтгэх **Арга, аргачлал:** Бид тохиолдол хяналт, нэг агшингийн, тохиолдлын болон генетик хүчин зүйлийг өвчинтэй холбон судалсан бусад төрлийн судалгаануудыг сонгон авсан. Бүх судалгааны материалыг 1. Монголчуудын удамзүйн харьцуулсан судалгаа, 2. ховор тохиолдох удамшлын эмгэгийн судалгаа, 3. зонхилон тохиолдох өвчлөлийн удмын эрсдэлт хүчин зүйлийн судалгаа гэсэн 3 бүлэгт хуваасан. **Үр дүн:** Удамзүйн харьцуулсан 8 судалгаа байсан бөгөөд Монголчуудад өвөрмөц HLA аллелиуд, гаплобүлэг, XY хромосомын микросателлит маркеруудыг тогтоожээ. Ховор тохиолдох удамшлын эмгэгийн удамзүйн судалгаагаар өвчтөн ба түүний гэр бүлийн хүмүүст 15 генийн 91 вариацыг шинжилжээ. Нийт 14 генийн 44 вариац илрүүлсэн байна. Зонхилон тохиолдох өвчлөлийн удмын судалгаагаар 71 полиморфизмыг 19 өвчтэй холбон судалсан. ApoA5 rs662799 (T/C+C/C, OR=1.87; 95% ИИ, 1.17-3.01; p=0.01), PGC-1α rs8192678 (G/G, OR=2.12; 95% ИИ, 1.09-4.13; p=0.027), LPL rs285 (C/C, OR=3.02; 95% ИИ, 1.61-5.63; p=0.0005), ADIPOQ rs2241766 (T/G, OR=2.27; 95% ИИ, 1.42-3.64; p=0.0006) полиморфизмууд бодисын солилцооны хам шинжид эрсдэл нөлөөтэй байсан. 19 полиморфизм УАБӨ, ГХБӨ, НХШТС, уушгины хавдар, хөхний хавдар, яс сийрэгжилт, чихрийн шижин ба эпилепситэй холбоо хамааралтай байлаа. **Дүгнэлт:** Бид энэ судалгаагаар анхан шатны тойм гарган зарим холбоо хамаарлыг судаллаа. Цаашид Монголчуудын дунд өвчлөл үүсэх эрсдлийг нэмэгдүүлэх генетик маркеруудыг тодорхойлж, нөлөөллийг тогтоохын тул илүү олон тооны нотолгоо, тойм судалгаанууд шаардлагатай байна.

Оршил: Орчин үед шинжилгээ судалгааны технологи, биоинформатик, статистикийн хүчирхэг боловсруулалтын аргуудыг ашиглан олон тооны генетик вариацын судалгаануудыг хийж тодорхой ач холбогдолтой үр дүнгүүд ихээр гаргах болсон. Гэвч удмын материалын нууц, генетик гадаад орчин харилцан хамаарал, ген генийн харилцан үйлчлэл, уялдаа холбоог бүрэн тайлж амжаагүй байна.[1] Судалгааны мэдээлэл, материал, нотолгоо нэмэгдэхийн хэрээр тэдгээр мэдээллийг нэгтгэн, харьцуулах, нийцэмж ба ялгаатай талуудыг тодруулах тойм, мета-анализ судалгааны хэрэгцээ шаардлага ч нэмэгдсээр байна.[2]

Зорилго: Монголчуудын дунд хийгдсэн удамзүйн судалгааны материалуудыг цуглуулж, эмхэтгэн нэгтгэж, харьцуулан судлах

Арга, аргачлал: Бид энэхүү судалгааг дескриптив судалгааны ретроспектив загвараар хийж гүйцэтгэв.

Монгол хүний ген, геномтой холбоотой дотоодод болон олон улсад нийтлэгдсэн судалгааны нийт 150 орчим бүтээлүүдэд дүн шинжилгээ хийсэн. Судалгаагаар цуглуулсан бүтээл, материалуудыг үндсэн 3 бүлэг хуваан ангилж судлав. Үүнд Монгол хүний удмын мэдээллийг харьцуульж, онцлогийг тодорхойлсон судалгаанууд, Монгол хүн амын дунд судлагдсан ховор тохиолдох удамшлын эмгэгийн удамзүйн судалгаанууд, Монгол хүн амын дунд судлагдсан зонхилон тохиолдох өвчлөлийн удмын эрсдэлт хүчин зүйлийн судалгаанууд хэмээн бүлэглэв. Цуглуулсан материалуудаас судалгааны бүлгүүд, тэдгээрт оролцсон хүний тоо, судласан ген, түүний генетик вариац, мутаци, полиморфизм, илэрсэн тоо, давтамж, тухайн өвчлөлд хамааралтай тохиолдолд харьцангуй харьцаа, 95%-ийн итгэх интервал, p утга зэрэг мэдээллийг түүвэрлэн авсан. Судалгааны мэдээлэлд анхан шатны боловсруулалтыг Microsoft excel 2013 программ ашиглан гүйцэтгэсэн. Мөн Online Mendelian Inheritance in Man ба National Center for Biotechnology Information мэдээллийн сангуудыг мэдээлэл боловсруулахад ашигласан. Манхаттан плот үр дүнг Graph Pad Prism 8.0 программаар гаргасан.

Үр дүн: Судалгаагаар цуглуулсан материалуудыг шүүж, давхцлуудыг арилган үндсэн 3 бүлэгт ангилж үр дүнг тооцлоо.

1. Монгол хүний удмын мэдээллийг харьцуулж, онцлогийг тодорхойлсон судалгааны тойм: Олон улсад хүний геномын харьцуулсан судалгааг маш өргөн хүрээтэй хийдэг ба энэ төрлийн судалгааны мэдээллийг үндэстэн, угсаатан,ястны удамзүйн уялдаа холбоог тогтоох, тодорхой өвчлөл, фенотип хамааралтай локусуудыг тодорхойлох, хувь хүний генетикийн онцлогийг гарган ялган таних зэрэг олон төрлөөр ашигладаг. Анх 1995 онд С.Нямхишиг нар Монгол хүний митохондрийн геномын дараалалд судалгаа хийж байжээ.[3] Тодруулбал, Халх ба Дариганга нийт 103 Монгол хүний митохондрийн геномд 381 ялгаатай байрлал дахь нуклеотидуудыг тодорхойлж, 81 полиморф локуст үндэслэн A, B, C, D гаплобүлгийн давтамж гарган Төв Азийн зүүн хэсгийн популяцуудын геномын дараалал ойролцоо байгааг тогтоожээ.[3]

Хожим Монголчуудын Х хромосом, Y хромосом, митохондрийн геномд байрлах вариацууд, HLA полиморфизм зэргийг судлан үндэстэн,ястны геномын онцлогийг тодорхойлсон хэд хэдэн судалгааны ажил хийгджээ. 1997 онд Б.Мөнхбат, Н.Мөнхтүвшин нар Монголын Хотонястны HLA полиморфизмыг судалсан бүтээл нийтлэгдсэн.[4] Уг бүтээлээр HLA-I (A1-3, 11, 23, 24, 26, 28, 29, 30, 31, 33, B13, 18, 27, 35, 37-39, 44, 46-48, 51-54, 57-59, 62, 67, 70 гэх мэт), HLA-II (DRB1*0101, 0102, 0301, 0303, 0304, 0401, 0403, 0404, 0405, 0406, 0408 гэх мэт) нийт 128 аллелийг тодорхойлж, тус аллелиудын давтамжийг Хотон, Халхястнуудын хооронд харьцуулсан үр дүнг харуулжээ. Түүнчлэн зарим гаплотипийн давтамжуудыг Япон, Хятад, Кавказиас Дани, Франц Герман, Итали, Испани, АНУ, Канад зэрэг популяци ба Монгол ястнуудын хооронд харьцуулсан. Судалгааны үр дүнгээр Хотон ястны гаплотипийн давтамж Монгол ба Кавказ популяци аль алинтай нь ойролцоо байжээ.[4]

2002 онд нийтлэгдсэн Монголын Халх, Хотон, Урианхай, Захчин ястан, Япон популяциудын геномыг Х хромосомын DXS983, DXS986, DXS8092, DXS8082, DXS1225, DXS8037, DXS995 микросателлит вариацууд, тэдгээрийн гаплотипийг ашиглан харьцуулан судалж байжээ.[5]

Судлаач Б.Мөнхбат, Г.Оюунгэрэл, Н.Мөнхтүвшин нарын 2005 онд нийтлэгдсэн Монгол эрдэмтэд оролцсон судалгаанд Монголын Халх, Урианхай, Захчин, Хотон ястануудын геномд Y хромосомын DYS389I, DYS389b, DYS390, DYS391, DYS393, DYS460, DYS461, Y-GATA-A10, Y-GATA-C4, Y-GATA-H4, DYS597, DYS600, DYS601, DYS603, DYS605, DYS606, DYS607 зэрэг 17 микросателлит вариац, M130 (RSP4YC711), M48, YAP, M174, SRY-4064, M89, 12f2, M9, Tat, M175, M119, SRY+465, M122, M45, SRY-1532, M17 зэрэг 16 бинар маркерыг тодорхойлж ястангуудын геномын онцлогийг тогтоожээ.[6] Судалгааны үр дүнгээр Халх, Урианхай, Захчин ястануудын хоорондоо удмын мэдээллийг хувьд ойролцоо байхаас гадна Сибирийн популяцитай ойролцоо байгааг тогтоожээ. Харин Хотон ястны удмын мэдээлэл бусад Монгол ястнуудаас ялгаатай ба Төв азийн популяциудтай ойролцоо байсан нь онцлог үр дүн байжээ.[6] Мөн тус судалгааны багийн Х хромосомын урт мөрний 21.1-т байрлах *P2RY10* генийн rs527098 (g.14560A>G), rs2742205 (g.14489T>C), rs2251477 (g.10390T>A), rs2858570 (g.10102C>T), rs2742206 (g.7946A>G), rs2858575 (g.7413T>G) полиморфизмуудыг дээр дурьдсан Монголын ястнуудын геномд судалж гаплотипийн давтамжуудыг тодорхойлжээ.[7] Уг судалгаагаар Хотон ястан Халх, Урианхай, Захчин ястануудаас судлагдсан гаплотипийн давтамжаар ялгаатай онцлог байгааг тогтоосон ажээ.[7] Энэ үр дүнтэй ижил үр дүнг гаргасан нэгэн судалгаа хийгдсэн ба энэ судалгаанд LDLR генийн 3` үл хөрвөх хэсгийн Alu элементийн вариацийг ашиглажээ.[8]

Олон улсад хүний геномын харьцуулсан судалгаа, түүний үр дүнг шүүх эмнэлгийн практикт ДНХ шинжилгээнд ашигласаар ирсэн. Тэгвэл Монгол хүний геномд ч зарим вариацуудыг судалж, онцлогуудыг тодруулсан судалгаанууд хийгдэж байжээ. Ж.Уянга, Ж.Сарантуяа нарын 2013 онд нийтлэгдсэн судалгаанд хоорондоо удмын хувьд холбоогүй 165 Монгол хүнд микросателлит D3S1358, TH01, D21S11, D18S51, D5S818, D13S317, D7S820, D16S539, CSF1PO, vWA, D8S1179, TPOX, FGA, Penta E, Penta D гэсэн нийт 15 локусын полиморф хэвшинжийг судалж, онцлогийг тогтоож байжээ.[9] Үр дүнгээр Монголчуудын дунд Penta E ба Penta D локусууд нь өндөр полиморф шинжтэй байсан нийт 20 аллель тогтоогдсоны 11 ба 9 нь давтамж өндөртэй байжээ.[9]

2014 онд М.Энхдэлгэр нар Монгол хүний өндрийг геномын 23465 микросателлит вариацтай холбон судалсан байна. Уг судалгааны үр дүнгээр өндөртэй холбоотой 23 микросателлит вариацыг тодорхойлсон ба эдгээрээс 9 нь онцгой холбоо хамааралтай байгааг тогтоосон. 8q21.13-т байрлах

D8S0285i ба 15q22.33-т байрлах D15S988 локусууд хамгийн өндөр ач холбогдолтой байжээ.[10]

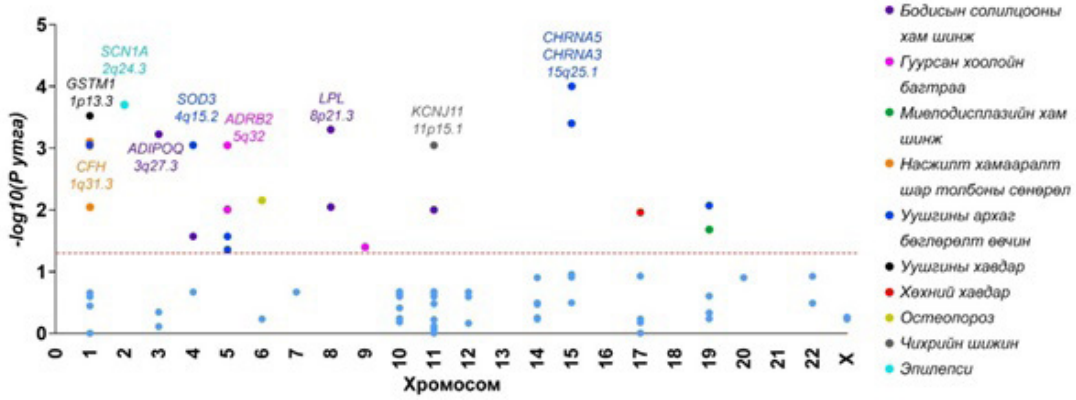
2. Монгол хүн амын дунд судлагдсан ховор тохиолдох удамшлын эмгэгийн удамзүйн судалгааны тойм: Бидний цуглуулсан судалгааны материалаас үзэхэд өнгөрсөн хугацаанд Монгол хүн амын дунд ховор тохиолдох нийт 15 удамшлын өвчин, хам шинжийн тохиолдлуудад 91 мутаци, вариац, генетикийн өөрчлөлтийг судлан, заримыг нь илрүүлжээ. Тухайлбал, адреногениталь хам шинжтэй тохиолдлуудад CYP21A2 генийн 11 мутаци, өөрчлөлтийг шинжилснээс c.290-13A/C>G, c.515T>A, c.841G>T, c.1066C>T мутацид тус тус илэрсэн байна.[11] Мөн нугас булчингийн хатингаршилын тохиолдолд *BICD2* генийн c.484C>T мутацийг илрүүлсэн нь шинэлэг байлаа.[12]

Түүнчлэн бөөрний дээд булчирхайн төрөлхийн гажиг, гемофили А, Б, хам шинжийн бус дүлийрэл, мукополисахаридын II хэлбэр, Шаркот-Мари-Түүт, Нүүнэн хам шинж, Урт QT хам шинж, эпилепси зэрэг өвчлөлийн тохиолдлуудад *CYP21A2, F8, F9, MT-RNR1, MT-TS1, GJB2, IDS, PMP22, MAP2K1, KRAS, KCNQ1, KCNH2, SLC6A1* генүүдийн мутацийг илрүүлсэн судалгаанууд хийгдэж байжээ.[13-21] (Хүснэгт 1)

Хүснэгт 1. Монгол хүн амын дунд судлагдсан ховор тохиолдох удамшлын эмгэг, ген, мутацийн жагсаалт ба илэрсэн давтамж

Удмын өвчин	Ген	Вариац	Байрлал	Амин хүчлийн өөрчлөлт	Илэрсэн давтамж
Адреногениталь хам шинж[11]	CYP21A2	Делеци	c.290-13A/C>G	p.Ser97fsX12	1
		Миссенс	c.515T>A	p.Ile172Asn	1
		Миссенс	c.841G>T	p.Val281Leu	2
		Миссенс	c.1066C>T	p.Arg356Trp	1
Бөөрний дээд булчирхайн төрөлхийн гажиг[17]	CYP21A2	Миссенс	c.89C>T	p.Pro30Leu	4
		Делеци	c.290-13A/C>G	p.Ser97fsX12	4
		Миссенс	c.515T>A	p.Ile172Asn	11
		Миссенс	c.1066C>T	p.Arg356Trp	1
Гемофили А[14]	F8	Инверси	22-р интрон	-	17
		Инверси	1-р интрон	-	4
		Сайленс	c.3864A>C	p.Ser1288Ser	2
		Делеци	c.2240DelC	-	2
		Миссенс	c.902G>A	p.Arg301His	4
		Миссенс	c.344A>G	p.Tyr115Cys	2
Гемофили Б[15]	F9	Нонсенс	c.223C>T	p.Arg75stop	2
		Делеци	c.187_189delGA	p.Glu363Frameshift	1
		Миссенс	c.464G>C	p.Cys155Ser	1
		Миссенс	c.344A>G	p.Tyr115Cys	1
Хам шинжийн бус дүлийрэл[27]	MT-RNR1	Цэгэн мутаци	m.1555A>G	-	45
		Цэгэн мутаци	m.7443A>G	-	1
	MT-TS1	Цэгэн мутаци	m.7444G>A	-	6
		Цэгэн мутаци	m.7445A>C	-	3
	GJB2	Делеци	c.235delC	p.Leu79Cysfs*3	13
		Делеци	c.299delAT	-	6
		Делеци	c.35delG	p.Gly12Valfs*2	3
		Делеци	c.313_326del14	p.Lys105Glyfs*5	1
		Дупликаци	c.35dupG	p.Val13fs	1
Мукополисахарид[26]	IDS	Миссенс	c.1402A>T	p.Arg468Trp	5
Нугас булчингийн хатингаршил[12]	BICD2	Миссенс	c.484C>T	p.Arg162Cys	2
Шаркот-Мари-Түүт[16]	PMP22	Дупликаци	1.5 мб дупликаци	-	1
Нүүнэн хам шинж[18]	MAP2K1	Миссенс	c.872G>A	p.Arg291Lys	1
	KRAS	Нонсенс	g.40476A>G	p.Arg161Arg	3
Урт QT хам шинж[13]	KCNQ1	Миссенс	c.760G>A	p.Val254Met	3
		Миссенс	c.724G>A	p.Asp242Asn	2
		Миссенс	c.1022C>T	p.Ala341Val	1
		Миссенс	c.1096C>T	p.Arg366Trp	2
		Миссенс	c.1343C>A	p.Pro448Gln	8
		Миссенс	c.1552C>G	p.Arg518Gly	2
		Миссенс	c.677C>T	p.Ala226Val	3
	KCNH2	Делеци	c.2637-2638TG>del	p.His1151fs	2
		Миссенс	c.1882G>A	p.Gly628Ser	1
		Миссенс	c.157G>C	p.Gly53Arg	1
Эпилепси[28]	SLC6A1	Миссенс	c.889G>A	p.Gly297Arg	8
		Делеци	c.1369_1370delGG	p.Gly457fs	1

3. Монгол хүн амын дунд судлагдсан зонхилон тохиолдох өвчлөлийн удмын эрсдэлт хүчин зүйлийн судалгааны тойм: Сүүлийн 20 гаруй жилийн хугацаанд тохиолдол ба хяналтын бүлгийн нийт 4406 Монгол хүмүүсийн дунд 39 генийн 71 полиморфизм, вариацыг 19 нэр бүхий өвчинтэй холбон судалсан судалгаанууд хийгдсэн байна. Эдгээрээс бодисын солилцооны хам шинж (БСХШ), гуурсан хоолойн багтраа (ГХБӨ), миелодисплазийн хам шинж, насжилт хамааралт шар толбоны сөнөрөл (НХШТС), уушгины архаг бөглөрөлт өвчин (УАБӨ), уушгины хавдар, хөхний хавдар, ясны сийрэгжилт, чихрийн шижин, эпилепси гэх нийт 10 өвчинд зарим генийн вариац эрсдэлт нөлөөтэй болох нь тогтоогдсон байна.[20-22] (Зураг 1)



Зураг 1. Зонхилон тохиолдох өвчлөл ба түүнд эрсдэлт нөлөөтэй генийн локус

Тодруулбал, БСХШ-тэй *CYP2E1, LEPR, BDNF, LDLR, ApoA5, PGC-1α, LPL, ADIPOQ* генүүдийн 15 полиморфизмыг холбон судалсан ба эдгээрээс *ApoA5* генийн rs662799 (T/C+C/C, OR=1.87; 95% ИИ, 1.17-3.01; p=0.01), *PGC-1α* генийн rs8192678 (G/G, OR=2.12; 95% ИИ, 1.09-4.13; p=0.027), *LPL* генийн rs285 (C/C, OR=3.02; 95% ИИ, 1.61-5.63; p=0.0005), *ADIPOQ* генийн rs2241766 (T/G, OR=2.27; 95% ИИ, 1.42-3.64; p=0.0006) полиморфизмууд тус тус эрсдэлт нөлөөтэй байжээ.[23] Монголчуудын дунд УАБӨ-д *CHRNA3* rs1051730 (A/A+G/A, OR=2.15; 95% ИИ, 1.41-3.28; p=0.0004), *CHRNA5* rs16969968 (A/A+G/A, OR=2.19; 95% ИИ, 1.47-3.27; p=0.0001), *SOD3* rs1799895 (G/G+G/C, OR=2.72; 95% ИИ, 1.75-4.22; p=0.0009) полиморфизмууд эрсдэлт нөлөөтэй тодорхойлогдсон байна.[24] Мөн НХШТС-д *CFH* rs800292 (G/G, OR=17.9; 95% ИИ, 5.02-64.4; p=0.0008), rs1161170 (C/C, OR=4.73; 95% ИИ, 1.46-15.3; p=0.009), rs1065489 (G/G, OR=4.57; 95% ИИ, 2.73-7.64; p=0.0009) генийн полиморфизмууд хүчтэй эрсдэлт нөлөөтэй байгааг тогтоосон ажээ.[25] (Хүснэгт 2)

Хүснэгт 2. Монгол хүн амын дунд судлагдсан зонхилон тохиолдох өвчин ба түүнд эрсдэлт нөлөөтэй тодорхойлогдсон ген, полиморфизмын жагсаалт

Өвчин	Ген	Полиморфизм	Эрсдэлт аллель/ генотип	OR (95% ИИ)	P утга
Бодисын солилцооны хам шинж[23]	*ApoA5*	rs662799	T/C+C/C	1.87 (1.17−3.01)	0.01
	PGC-1α	rs8192678	G/G	2.12 (1.09-4.13)	0.027
	ADIPOQ	rs2241766	T/G	2.27 (1.42-3.64)	0.0006
	LPL	rs285	C/C+T/T	1.86 (1.17-2.97)	0.009
		rs328	C/C	3.02 (1.61-5.63)	0.0005
Гуурсан хоолойн багтраа өвчин[29,30]	*ADRB2*	rs1042713	G/A	3.69 (1.69-8.01)	0.01
		rs1042714	C/C	3.78 (1.85-7.71)	0.0009
	IL-33	rs16924159	A/A+G/A	2.27 (1.04-4.97)	0.04
Уушгины архаг бөглөрөлт өвчин[24]	*ADRB2*	rs1042713	G/G	2.31 (1.23-4.32)	0.027
	ADRB2	rs1042714	C/C	2.04 (1.14-3.63)	0.044
	TGFB1	rs1800470	C/C+C/T	2.35 (1.24-4.44)	0.0085
	CHRNA3	rs1051730	A/A+G/A	2.15 (1.41-3.28)	0.0004
	CHRNA5	rs16969968	A/A+G/A	2.19 (1.47-3.27)	0.0001
	SOD3	rs1799895	G/G+G/C	2.72 (1.75-4.22)	0.0009
	GSTM1	Делеци	Null	2.43 (1.66-3.56)	0.0009
Насжилт хамааралт шар толбоны сөнөрөл[25]	*CFH*	rs1061170	C/C	4.73 (1.46-15.3)	0.009
		rs1065489	G/G	4.57 (2.73-7.64)	0.0009
		rs800292	G/G	17.9 (5.02-64.4)	0.0008
Миелодисплазийн хам шинж[31]	*XRCC1*	rs25487	A/A	8.0 (1.37-46.81)	0.021
Уушгины хавдар[20,21]	*GSTM1*	Делеци	Null	5.02 (2.09-12.02)	0.0003
Хөхний хавдар[32]	*TP53*	rs1042522	G/G	8.67 (1.64-45.87)	0.011
Остеопороз[33]	*ESR1*	rs2234693	C/T	3.06 (1.36-6.89)	0.007
Чихрийн шижин[34]	*KCNJ11*	rs5219	T/T	5.11 (1.85-14.1)	0.0009
Эпилепси[22]	*SCN1A*	rs2298771	G/G	9.33 (2.88-30.23)	0.0002

***Товчлол**: OR (95% ИИ), харьцангуй харьцаа ба 95%-ийн итгэх интервал*

Хэлцэмж: Сүүлийн 30 гаруй жилийн хугацаанд Монгол хүн амын дунд судлагдсан генетик судалгаануудыг түүвэрлэн, мэдээллүүдийг эмхэтгэн нэгтгэж гаргалаа. Дээрх судалгаануудын суурь мэдээллийг ашиглах, цаашид ямар судалгаа хийх, хэрхэн практик ач холбогдлыг нэмэгдүүлэхийг тодорхойлохын тулд энэ төрлийн тойм судалгааг цөөнгүй хийх шаардлагатай байна. Түүнчлэн суурь судалгааны мэдээлэл, үр дүн, вариацуудын давтамжийг олон улсад хийгдсэн судалгаануудын үр дүнтэй харьцуулах, мета-анализ хийх, ялгаатай ба нийтлэг талуудыг тодорхойлох нь чухал ач холбогдолтой байна.

Дүгнэлт: Энэхүү тойм судалгаагаар Монгол хүн амын дунд хийгдсэн генетик судалгаануудын баримт, материалыг эмхэтгэн нэгтгэж, өвчинтэй холбоотой цөөнгүй генетик вариацуудыг түүвэрлэн гаргалаа. Цаашид энэ чиглэлийн судалгааны өргөжүүлэх, судалгааны баримт мэдээллийг олон улсад хийгдсэн ижил судалгааны материалуудтай харьцуулж, ялгаатай, нийцэмжтэй талуудыг тодорхойлох шаардлагатай байна.

Ном зүй:

1. *Hirschhorn JN, Lohmueller K, Byrne E, Hirschhorn K. A comprehensive review of genetic association studies. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2002;4(2):45-61.*
2. *Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, et al. Genome-wide association studies. Nature Reviews Methods Primers. 2021;1(1):59.*
3. *Kolman CJ, Sambuughin N, Bermingham E. Mitochondrial DNA analysis of Mongolian populations and implications for the origin of New World founders. Genetics. 1996;142(4):1321-1334.*
4. *Munkhbat B, Sato T, Hagihara M, et al. Molecular analysis of HLA polymorphism in Khoton-Mongolians. Tissue antigens. 1997;50(2):124-134.*
5. *Katoh T, Mano S, Ikuta T, et al. Genetic Isolates in East Asia: A Study of Linkage Disequilibrium in the X Chromosome. The American Journal of Human Genetics. 2002;71(2):395-400.*
6. *Katoh T, Munkhbat B, Tounai K, et al. Genetic features of Mongolian ethnic groups revealed by Y-chromosomal analysis. Gene. 2005;346:63-70.*
7. *Katoh T, Mano S, Munkhbat B, et al. Genetic features of Khoton Mongolians revealed by SNP analysis of the X chromosome. Gene. 2005;357(2):95-102.*
8. *Heller AH, Salzano EM, Barrantes R, et al. Intra-and Intercontinental Molecular Variability of an Alu Insertion in the 3' Untranslated Region of the LDLR Gene. Human Biology. 2004;76(4):591-604.*
9. *Г.Уянга, Ж.Сарантуяа, Ш.Пүрэвдулам, С.Ганболд. Монгол хүний аутосомын микросателлит локусын полиморф хэлбэршлийн судалгаа. Монголын анагаах ухаан. 2013.*
10. *М.Энхдэлгэр. Монгол хүний өндрийн генийн судалгаа. Монограф. 2014.*
11. *Б.Дэлгэрмаа, М.Пүрэвдорж. Адреногенаталь хам шинжтэй хүмүүст CYP21A2 генийн түгээмэл тохиолдох зарим мутацийг илрүүлсэн судалгаа Бакалаврын дипломын ажил. 2015.*
12. *Tumurkhuu M, Batbuyan U, Yuzawa S, Munkhsaikhan Y, Batmunkh G, Nishimura W. A novel BICD2 mutation of a patient with Spinal Muscular Atrophy Lower Extremity Predominant 2. Intractable & rare diseases research. 2021;10(2):102-108.*
13. *Yoshinaga M, Kucho Y, Sarantuya J, et al. Genetic characteristics of children and adolescents with long-QT syndrome diagnosed by school-based electrocardiographic screening programs. Circulation Arrhythmia and electrophysiology. 2014;7(1):107-112.*
14. *М.Пүрэвдорж, K.Yyoo, J.S.Lee, et al. Гемофилийн далд тээгчийг илрүүлсэн дүн. Эрүүл Мэндийн Шинжлэх Ухаан. 2016.*
15. *Т.Тунгалагтамир, М.Пүрэвдорж, И.Пүрэвдорж, Мөнхцэцэг Б. Гемофили Б-ийн F9 генийн мутацийн судалгаа Эрүүл Мэндийн Шинжлэх Ухаан. 2017.*
16. *Sambuughin N, Sivakumar K, Selenge B, et al. Autosomal dominant distal spinal muscular atrophy type V (dSMA-V) and Charcot-Marie-Tooth disease type 2D (CMT2D) segregate within a single large kindred and map to a refined region on chromosome 7p15. Journal of the neurological sciences. 1998;161(1):23-28.*
17. *Д.Чанцалдулам, М.Пүрэвдорж, Х.Наранчимэг, Г.Эрдэнэтуяа, И.Пүрэвдорж, Б.Мөнхцэцэг. Бөөрний дээд булчирхайн төрөлхийн гиперплазитай Монгол өвчтөнд CYP21A2 генийн мутацийг илрүүлсэн дүн. Эрүүл Мэндийн Шинжлэх Ухаан. 2017.*
18. *Б.Уранчимэг, Т.Мөнхтуяа. Нүүнэн хам шинжийн үед MAP2K1, KRAS генүүдыг тодорхойлсон дүн Монограф. 2020.*
19. *Ц.Билэгтсайхан, Г.Оюунгэрэл, Д.Анар, et al. Нийт геном DASSAP байрлах микросателлит маркераар хайрст үлд өвчнийг нөхцөлдүүлэгч ген, геномын хэсгийг тодорхойлсон дүн Эрүүл Мэндийн Шинжлэх Ухаан. 2010.*
20. *П.Ариунболд, Ч.Баттогтох. Уушгины өмөнтэй хүмүүст карциноген саармагжуулагч GSTT1, GSTM1 генийг илрүүлсэн дүн Монограф. 2013.*
21. *П.Ариунболд, Б.Отгонжаргал, Л.Оюунцэцэг, Г.Батбаатар, Ч.Баттогтох. Карциноген саармагжуулагч GSTT1, GSTM1 генийн делецийн мутацийг уушгины өмөнтэй болон эрүүл хүмүүст тодорхойлсон дүн. Эрүүл Мэндийн Шинжлэх Ухаан. 2012.*
22. *С.Тулгаа, Ж.Жамбалдорж. Шалтгаан тодорхойгүй эплепсийн үед SCN1A генийн полиморфизмийг судалсан дүн. Монограф. 2018.*
23. *Chuluun-Erdene A, Sengeragchaa O, Altangerel TA, et al. Association of Candidate Gene Polymorphism with Metabolic Syndrome among Mongolian Subjects: A Case-Control Study. Medical sciences (Basel, Switzerland). 2020;8(3).*
24. *Ganbold C, Jamiyansuren J, Tumurbaatar A, et al. The Cumulative Effect of Gene-Gene Interactions Between GSTM1, CHRNA3, CHRNA5 and SOD3 Gene Polymorphisms Combined with Smoking on COPD Risk. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2021;16:2857-2868.*
25. *Б.Баярлах. CFH генийн полиморфизмыг насжилт хамааралт шар толбоны сөнөрөлтэй холбон судалсан дүн. Монограф. 2021.*
26. *Д.Золзаяа, Т.Мөнхтуяа. Мукополисахаридозын удамшил, молекул генетикийн судалгааны дүн. Монограф. 2015*
27. *Р.Эрдэнэтунгалаг, Ж.Раднаабазар, И.Пүрэвдорж. Дүлийн удамшлын судалгаа. Монограф. 2003*
28. *Д.Сугаржав, Ж.Жамбалдорж. Шалтгаан тодорхойгүй эплипситэй гэр бүлд SLC6A1генийг судалсан дүн. Монограф. 2020*
29. *Ө.Элбэрэлт, Г.Чимэдлхамсүрэн. ADRB2 генийн rs1042713, rs1042174 полиморфизмыг гуурсан хоолойн багтраа өвчинтэй холбон судалсан дүн. Монограф. 2018*
30. *Н.Уянгахорол, Г.Чимэдлхамсүрэн. IL-33 генийн полиморфизмийг гуурсан хоолойн багтраа өвчний хяналт ба эрсдэлтэй нь холбон судалсан нь. Монограф. 2020*
31. *Д.Мөнхзул, Н.Батчимэг. Миелодисплазийн хам шинжийн үед ДНХ-ийн засварын генийн полиморфизмыг тодорхойлсон дүн. Монограф. 2020*
32. *Б.Энхжаргал, Ч.Баттогтох. Хөхний болон умайн хүзүүний өмөнтэй өвчтнүүдэд хавдар дарангуйлах p53 генийн 72-р кодоны полиморфизмыг илрүүлсэн дүн. Монограф. 2008*
33. *Б.Мягмарсүрэн, Л.Үнэнцацрал, Б.Очбадрах, Ж.Сарантуяа. Цэвэршсэн эмэгтэйчүүдийн ясны сийрэгжилтийн шинжийг er1, calcr генийн полиморфизмтай холбон судалсан дүн. Эрүүл мэндийн шинжлэх ухаан сэтгүүл. 2016*
34. *Э.Солонго, Ж.Мөнхцэцэг. Чихрийн шижин хэв шинж 2-той KCN11 генийн rs5219+ полиморфизмыг бодисын солицооны зарим үзүүлэлтүүдтэй холбон судалсан нь. Монограф. 2021*

Review of genetic studies conducted among Mongolians

Uyangakhorol N[1,2], Chimedlkhamsuren G[1], Bayarlakh B[1], Suvd T[1,3], Elberelt U[1], Ochbadrakh B[1], Munkhdelger Ya[1], Jambaldorj J[1], Sarantuya J[1,3]

[1]Department of Molecular biology and Genetics, School of Biomedicine, MNUMS
[2]Central Hospital of MNUMS
[3]Institutes of Biomedical Sciences, MNUMS
E-mail: uyngaa0905@gmail.com, Tel: +976-99360786

Background: The past decades have witnessed growing interest in genetic predisposition to common diseases and along with rapid advancements in high-throughput genotyping technology, has resulted in a tremendous amount of published epidemiological evidence on gene-disease associations. Since 1995, the linkage and genetic associations studied were conducted for SNPs, mutations and other genetic variations among Mongolians. Conducting of the studies has come an increasing need to collate and summarize the evidence in order to identify true genetic associations. But there is still no comprehensive link between them and a unified database for the genetic markers.
Aim: To collate and summarize all research works and the genetic variations of candidate genes, associated with disease.
Materials and Methods: A search strategy was performed in an attempt to identify all studies of genetic factors and disease risk from the case-control, cross-sectional, linkage, case studies and genetic association studies. All researches were classified into three different groups, (1) the genetic comparison studies conducted among Mongolians, (2) the genetic studies of rare inheritance disorders and (3) the genetic association studies of common disease.
Results: There were eight genetic comparison studies then we found haplotype groups, STR markers of XY chromosomes and HLA alleles, which are significantly different in Mongolians. The linkage and case studies were performed for 15 different rare inheritance disorders and totally 91 variation were screened. They found 44 variations of 14 genes in the patients and their families. For the genetic association studies, totally 71 polymorphisms were investigated with 19 different diseases. *ApoA5* rs662799 (T/C+C/C, OR=1.87; 95% CI, 1.17-3.01; p=0.01), *PGC-1α* rs8192678 (G/G, OR=2.12; 95% CI, 1.09-4.13; p=0.027), *LPL* rs285 (C/C, OR=3.02; 95% CI, 1.61-5.63; p=0.0005), *ADIPOQ* rs2241766 (T/G, OR=2.27; 95% CI, 1.42-3.64; p=0.0006) polymorphisms were found as significantly risk factor for Metabolic syndrome. 19 polymorphisms were associated with COPD, asthma, age-related macular degeneration, lung cancer, breast cancer, osteoporosis, diabetes and epilepsy, were summarized.
Conclusion: With this study, we performed primary review and found some genetic associations. Further, we will need more evidence and review studies for identify true effect and address candidate genetic markers that increasing risk of the disease among Mongolians.

Keywords: Genetic data, Comparison studies, Variation, Risk factor