

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА MTHFR (A1298C) И ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

*П.Б. Гульмухамедов, Ж.А. Ризаев,  
Н.Л. Хабилов, К.Т. Бобоев*

**Введение.** Причинные и патогенетические механизмы формирования врожденных пороков челюстно-лицевой области (ВПЧЛО) до настоящего времени остаются полностью не раскрытыми [1, 5, 10]. Между тем, прогресс в медицинской науке, связанный с широким применением генетических исследований на сегодняшний день, позволяет глубже понять механизмы инициации многих патологий, в том числе и ВПЧЛО [3,6,8]. В частности, современные исследования направлены на оценку значимости ряда генетических полиморфизмов, участвующих в формировании сложных нарушений, способствующие повышению риску развития ВПЧЛО [2,4,7]. Среди наиболее значимых полиморфных генов имеющие определенный вклад в инициации начала ВПЧЛО важное место отводится генам цикла фолатов, а именно гену MTHFR, кодирующего внутриклеточный фермент, принимающий участие в превращении гомоцистеина в метионин [9,11,12].

**Цель.** Изучить особенности встречаемости полиморфизма MTHFR (A1298C) среди больных с врожденными пороками челюстно-лицевой области.

**Материал и методы.** Исследование полиморфного гена MTHFR (A1298C) проведено у 105 неродственных детей с ВПЧЛО с медианой возраста  $6,5 \pm 1,8$  лет, проживающих на территории республики Узбекистан, находившиеся на наблюдении в клинике Ташкентского государственного стоматологического института в период с 2019 по 2022 гг. Контрольную группу составили 103 здоровых детей, сопоставимого возраста. Тестирование полиморфизма MTHFR (A1298C) проводилось на программируемом термоциклере фирмы «Applied Biosystems» 2720 (США), с использованием тест-систем компании «Литех» (Россия), согласно инструкции производителя. Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi, Version 9.3».

**Результаты.** В ходе сравнительного анализа между основной и контрольной группами выявлено, что минорный аллель С статистически незначимо регистрировался чаще среди больных основной группы с ВПЧЛО в 1.4 раза (29.5% против 23.3%;  $\chi^2=2.1$ ;  $P=0.2$ ; OR=1.4; 95%CI: 0.89-2.14). Одновременно, различие было выявлено и между долями носительства дикого генотипа А/А и гетерозиготного генотипа А/С, частоты которых в группе больных с ВПЧЛО оказались выше чем в контроле менее чем в один раз (56.2%

против 51.5%;  $\chi^2=0.5$ ;  $P=0.5$ ;  $OR=1.2$ ; 95%CI: 0.7-2.09) и 1.2 раза (56.2% против 51.5%;  $\chi^2=0.5$ ;  $P=0.5$ ;  $OR=1.2$ ; 95%CI: 0.7-2.09). Но, статистический анализ показал, что выявленные различия носили не достоверный характер.

Наряду с данными особенностями важно подчеркнуть факт обнаружения повышения доли носительства мутантного генотипа C/C, который также статистически недостоверно повышал риск формирования ВПЧЛО в 2.0 раза (7.6% против 3.9%;  $\chi^2=1.3$ ;  $P=0.3$ ;  $OR=2.0$ ; 95%CI: 0.61-6.85).

Следовательно, результаты сравнительного анализа различий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного гена MTHFR (A1298C) между основной группой больных с ВПЧЛО и здоровых показал статистически недостоверный характер повышения минорного аллеля C в 1.4 раза ( $\chi^2=2.1$ ;  $p=0.2$ ) и мутантного генотипа C/C в 2.0 раза ( $\chi^2=1.3$ ;  $p=0.3$ ).

**Вывод.** Полученные результаты не позволяют рассматривать полиморфизм гена MTHFR (A1298C) в качестве самостоятельного генетического маркера повышающего риск формирования ВПЧЛО в Узбекистане.

### Литература:

1. Amooee, A., Dastgheib, S. A., Niktabar, S. M., Noorishadkam, M., Lookzadeh, M. H., Mirjalili, S. R., ... Neamatzadeh, H. (2019). Association of Fetal MTHFR 677C > T Polymorphism with Non-Syndromic Cleft Lip with or without Palate Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fetal and Pediatric Pathology*, 1–17. doi:10.1080/15513815.2019.1707918.
2. Asxlar D, Hakkı T (2014) Prevalence of MTHFR, MTR and MTRR gene polymorphisms in Turkish patients with nonsyndromic cleft lip and palate. *Gene Ther Mol Biol* 16:115–129.
3. Crockett D.J., Goudy S.L. Cleft lip and palate. *Fac. Plast. Surg. Clin. N. Am.* 2014; 22 (4): 573—86.
4. Cubitt JJ, Hodges AM, Van Lierde KM, Swan MC. Global variation in cleft palate repairs: an analysis of 352,191 primary cleft repairs in low- to higher-middle-income countries. *Cleft Palate Craniofac J* 2014;51(5):553–556. <https://doi.org/10.1597/12-270>.
5. Da Silva, H. P. V., Oliveira, G. H. de M., Ururahy, M. A. G., Bezerra, J. F., de Souza, K. S. C., Bortolin, R. H., ... de Rezende, A. A. (2018). Application of high-resolution array platform for genome-wide copy number variation analysis in patients with nonsyndromic cleft lip and palate. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 32(6), e22428. doi:10.1002/jcla.22428.
6. Karimov H. Y., Matkarimova D. S., Boboev K. T. Allelic polymorphism of the il-1 $\beta$  (rs1143627) gene in patients with immune thrombocy th immune thrombocytopenia. – 2021.

7. Wang W, Jiao XH, Wang XP, et al. (2016) MTR, MTRR, and MTHFR gene polymorphisms and susceptibility to nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Genet Test Mol Biomarkers* 20:297–303.
8. Wang, M., Yuan, Y., Wang, Z., Liu, D., Wang, Z., Sun, F., ... Beaty, T. H. (2017). Prevalence of Orofacial Clefts among Live Births in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Birth Defects Research*, 109(13), 1011–1019. doi:10.1002/bdr2.1043.
9. Weiner AS, Boyarskikh UA, Voronina EN, et al. (2014) Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and methionine synthase A2756G polymorphisms influence on leukocyte genomic DNA methylation level. *Gene* 533:168–172.
10. Yarmukhamedova, N. F., Matkarimova, D. S., Bakieva, S. K., & Salomova, F. I. Features of the Frequency of Distribution of Alleles and Genotypes of Polymorphisms of the Gene Tnf-A (G-308a) in Patients with Rhinosinusitis and the Assessment of Their Role in the Development of This Pathology. *International Journal of Health and Medical Sciences*, 4(1), 164-168.
11. Жахонов А. Х., Саидов А. Б., Маткаримова Д. С. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АУТОИММУННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ //Евразийский журнал медицинских и естественных наук. – 2023. – Т. 3. – №. 12. – С. 28-34.
12. Coppede F, Bosco P, Lorenzoni V, et al. (2013) The MTR 2756A>G polymorphism and maternal risk of birth of a child with Down syndrome: a case-control study and a metaanalysis. *Mol Biol Rep* 40:6913–6925.