

ИЗУЧЕНИЕ УЧАСТИЯ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА ГЕНА MTR (A2756G) В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

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

Введение. Среди всего разнообразия предрасполагающих факторов, особое место в риске формирования ВПЧЛО отводится генетическим компонентам, в основе которых лежат полиморфность ряда генов [3,7,9]. В этом плане, согласно литературным данным, немаловажное значение в инициации развития ВПЧЛО отводится генам фолатного цикла, занимающих ключевое место в регуляции каскадного процесса, где основным этапом является синтез метионина из гомоцистеина [1,4,6]. Данный синтез достигается непосредственно при участии фермента метилентетрагидрофолатредуктазы за счет восстановления 5,10-метилентетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата. Далее метильная группа из 5-метилтетрагидрофолата переносится на цианкоболамин, отдающий ее гомоцистеину, в результате чего при участии фермента метионинсинтазы (MTR) образуется метионин [2,5,8,10]. Нарушения в этих процессах приводят к накоплению гомоцистеина, что по литературным данным повышают риск развития различных патологий, в том числе и ВПЧЛО [11,12].

Цель. Изучить участие полиморфных локусов гена MTR (A2756G) в механизмах инициации врожденных пороков челюстно-лицевой области.

Материал и методы. Исследование генетического полиморфизма MTR (A2756G) проведено у 105 (медиана возраста $6,5 \pm 1,8$ лет) неродственных пациентов с верифицированным ВПЧЛО Согласно МКБ 10 из 105 детей (I-я основная группа) у 35 установлена изолированная расщелина нёба (II-я группа с Q35), у 33 установлена изолированная расщелина губы (III-я группа с Q36) и 37 – сочетанная расщелина губы и нёба (IV-я группа с Q37). Все больные наблюдались в клинике Ташкентского государственного стоматологического института (г. Ташкент) в период с 2019 по 2022 гг. Контрольную группу (V-я группа) составило 103 здоровых лиц, не имевших в анамнезе врожденных пороков развития, соответствовавших по полу и возрасту с обследованной основной группой детей с ВПЧЛО.

Тестирование полиморфизма MTR (A2756G) 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 наших исследованиях распределение частот вариантов генотипов изученного полиморфного гена MTR (A2756G) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (РХВ) ($p > 0.05$).

В отношении долей носительства аллелей и генотипов по полиморфизму гена MTR (A2756G) в основной группе с ВПЧЛО по сравнению с группой здоровых, обнаружено статистически незначимое снижение встречаемости минорного аллеля G менее чем в один раз (16.2% против 18.4%; $\chi^2 = 0.4$; $P = 0.6$; OR=0.9; 95%CI: 0.51-1.42). Вместе с тем, среди основной группы больных напротив регистрировалась несколько большая частота основного генотипа A/A в 1.2 раза (71.4% против 68.0%; $\chi^2 = 0.3$; $P = 0.6$; OR=1.2; 95%CI: 0.65-2.13) при меньшей регистрации долей гетерозиготного A/G (24.8% против 27.2%; $\chi^2 = 0.2$; $P = 0.7$; OR=0.9; 95%CI: 0.47-1.64) и гомозиготного мутантного G/G генотипов (3.8% против 4.9%; $\chi^2 = 0.1$; $P = 0.8$; OR=0.8; 95%CI: 0.2-2.97) не достигая статистически значимого уровня.

Результаты проведенного анализа в группе с Q35 также характеризовались абсолютным отсутствием каких-либо статистически достоверных различий между исследованными показателями: для аллеля G - $\chi^2 < 3.84$; $P = 0.7$; OR=0.8; 95%CI: 0.4-1.72; для генотипа A/A - $\chi^2 < 3.84$; $P = 0.8$; OR=1.2; 95%CI: 0.51-2.73; для генотипа A/G - $\chi^2 < 3.84$; $P = 0.9$; OR=0.9; 95%CI: 0.39-2.22 и для генотипа G/G - $\chi^2 < 3.84$; $P = 0.7$; OR=0.6; 95%CI: 0.07-4.98.

Исследования, проведенные между группами с Q36 и здоровыми не отличались наличием статистически значимым различий в носительстве аллеля G в связи с их почти одинаковой частотой в обеих изученных группах (18.2% против 18.4%; $\chi^2 < 3.84$; $P = 0.98$; OR=1.0; 95%CI: 0.48-2.01). При этом, хотелось бы отметить, что в распределении частоты генотипа A/G обнаружено её увеличение среди больных с Q36 по сравнению с контролем в 1.5 раз (36.4% против 27.2%; $\chi^2 = 1.0$; $P = 0.4$; OR=1.5; 95%CI: 0.67-3.5), но с отсутствием достоверной значимости (Табл. 4). В этой связи, очевидно, что полиморфный ген MTR (A2756G) не имеет вклада в повышении риска формирования Q36.

Результаты исследования, между группами с Q37 и контролем показывают снижение случаев носительства минорного аллеля G среди больных менее чем в один раз (14.9% против 18.4%; $\chi^2 = 0.5$; $P = 0.5$; OR=0.8; 95%CI: 0.37-1.6). Тогда как, в распределении частоты дикого генотипа A/A (78.4% против 68.0%; $\chi^2 = 1.4$; $p = 0.3$; OR=1.7; 95%CI: 0.71-4.12) замечена слабая тенденция к его повышению, и, напротив, тенденция к снижению частоты гетерозиготного варианта генотипа A/G (13.5% против 27.2%; $\chi^2 = 2.8$; $P = 0.1$; OR=0.4; 95%CI: 0.15-1.16) в группе больных с Q37 по сравнению с контролем. Помимо этого, в отношении мутантного варианта генотипа G/G выявлено его повышение среди больных с

Q37 в 1.7 раз (8.1% против 4.9%; $\chi^2=0.5$; $P=0.5$; $OR=1.7$; 95%CI: 0.4-7.51) без достижения значимости по сравнению с таковым в контроле.

Вывод. Результаты наших исследований по исследованию особенностей распределения аллелей и генотипов по полиморфизму гена MTR (A2756G) между изученными группами больных с ВПЧЛО и контролем показали отсутствие статистически достоверных различий в их долях. Следовательно, полиморфный ген MTR (A2756G) не принимает участие в механизмах развития ВПЧЛО в Узбекистане.

Литература:

1. Abdulla R, Kudkuli J, Kapoor S, Prabhu V, Shetty P, Aziz NZ. Single-nucleotide polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene in a South Indian cohort with nonsyndromic cleft lip with or without palate. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2020 Sep-Dec; 24(3):453-458. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_329_19.
2. Adeyemo WL, James O, Butali A. Cleft lip and palate: Parental experiences of stigma, discrimination, and social/structural inequalities. *Ann Maxillofac Surg* 2016; 6(2):195–203. <https://doi.org/10.4103/2231-0746.200336>.
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 β* (rs1143627) gene in patients with 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.