

## АССОЦИАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА MTRR A66G (Ile22Met) С РАЗВИТИЕМ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ В УЗБЕКИСТАНЕ



Гульмухамедов Пулат Бахтиерович<sup>1</sup>, Ризаев Жасур Алимджанович<sup>1</sup>, Хабилов Нигмон Лукмонович<sup>2</sup>, Бобоев Кодиржон Тухтабаевич<sup>3</sup>

1 – Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд;

2 – Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

3 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент

### ЎЗБЕКИСТОНДА ЮЗ – ЖАҒ СОҲА ТЎҒМА НУҚСОНИ РИВОЖЛАНИШИ БИЛАН MTRR A66G (Ile22Met) ГЕНЕТИК ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ АССОЦИАЦИЯСИ

Гульмухамедов Пулат Бахтиерович<sup>1</sup>, Ризаев Жасур Алимджанович<sup>1</sup>, Хабилов Нигмон Лукмонович<sup>2</sup>, Бобоев Кодиржон Тухтабаевич<sup>3</sup>

1 – Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.;

2 – Тошкент давлат стоматология институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

3 – Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган гематология илмий – амалий тиббиёт Маркази, Тошкент ш.

### ASSOCIATION OF GENETIC POLYMORPHISM MTRR A66G (Ile22Met) WITH THE DEVELOPMENT OF CONGENITAL DEFECTS OF THE MAXILLOFACIAL AREA IN UZBEKISTAN

Gulmukhamedov Pulat Bakhtierovich<sup>1</sup>, Rizaev Jasur Alimdjaniyevich<sup>1</sup>, Khabilov Nigmon Lukmonovich<sup>2</sup>, Boboev Kodirjon Tukhtabaevich<sup>3</sup>

1 – Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand;

2 – Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

3 - Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Hematology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: [info@sammu.uz](mailto:info@sammu.uz)

**Резюме.** Ўзбекистон шароитида MTRR A66G (Ile22Met) полиморфизмининг юз-жағ соҳасининг туғма нуқсонлари ривожланиши хавфи билан боғлиқлиги ўрганилди. MTRR A66G (Ile22Met) ген полиморфизми Real Time тартибда полимераза занжири реакцияси (ПЗР) ёрдамида ДНК намуналарини таҳлил қилиш орқали баҳоланди. MTRR A66G (Ile22Met) ген полиморфизмини ўрганиш бўйича тадқиқот натижаларида назорат гуруҳи билан солиштирилганда асосий гуруҳдаги юз – жағ соҳасининг туғма нуқсонлари ва Q35 бўлган беморларда аллеллар частотаси тақсимланиши қисмида ва MTRR A66G (Ile22Met) генининг полиморф варианты бўйича генотиплар статистик фарқлари аниқланмаслиги билан характерланди. Шу билан бирга, Q36 бўлган беморлар гуруҳида гетерозигот генотипи A/G ва Q36 ривожланиши эҳтимолини назорат қилиш ( $\chi^2 = 9,2$ ;  $p = 0,01$ ) ва Q37 ( $\chi^2 = 8,0$ ) билан солиштирилганда ортиши ўртасида, шунингдек, G/G генотипи назорат ( $\chi^2 = 4,4$ ;  $p = 0,05$ ) ва Q36 ( $\chi^2 = 4,4$ ;  $p = 0,05$ ) билан солиштирилганда Q37 ҳосил бўлиш хавфининг ортиши ўртасида сезиларли боғлиқлик аниқланди ( $p = 0,01$ ). Бинобарин, натижалар MTRR A66G (Ile22Met) генининг полиморф локусларини мос равишда лаб ёриғини (Q36), шунингдек лаб ва танглайнинг қўшма ёриғи (Q37) ривожланишининг генетик прогнози сифатида кўриб чиқишга имкон беради.

**Калим сўзлар:** юз-жағ соҳанинг туғма нуқсонлари, танглай ёриғи, лаб ёриғи, танглай ва лаб ёриғи, MTRR A66G (Ile22Met) гени полиморфизми, аллел, частота, генотип, ривожланиши хавфи.

**Abstract.** The association of the MTRR A66G (Ile22Met) polymorphism with the risk of developing congenital malformations of the maxillofacial region in Uzbekistan was studied. The MTRR A66G (Ile22Met) gene polymorphism was assessed by analyzing DNA samples using polymerase chain reaction (PCR) in Real Time. The results of a study to study the polymorphism of the MTRR A66G gene (Ile22Met) compared with controls in the main group of patients with

congenital malformations of the maxillofacial region and with Q35 were characterized by the absence of statistically significant differences in the proportion of allele and genotype frequency distribution for the polymorphic variant of the MTRR A66G gene (Ile22Met). However, a significant association was found in the group of patients with Q36 between the heterozygous genotype A/G and an increase in the probability of developing Q36 compared with the control ( $\chi^2=9.2$ ;  $p=0.01$ ) and with Q37 ( $\chi^2=8.0$ ;  $p=0.01$ ), as well as between genotype G/G and an increased risk of Q37 formation compared to control ( $\chi^2=4.4$ ;  $p=0.05$ ) and Q36 ( $\chi^2=4.4$ ;  $P=0.05$ ). Consequently, the results allow us to consider polymorphic loci of the MTRR A66G (Ile22Met) gene as genetic predictors of the development of isolated cleft lip (Q36) and combined cleft lip and palate (Q37), respectively.

**Key words:** congenital malformations of the maxillofacial region, cleft palate, cleft lip, cleft palate and lip, polymorphism of the MTRR A66G (Ile22Met) gene, allele, frequency, genotype, risk of development.

**Актуальность.** Одним из наиболее распространенных врожденных пороков развития и дефектов у человека, являются врожденные пороки челюстно-лицевой области (ВПЧЛО), выявляемые в зависимости от этнической принадлежности в одном случае на 700–1000 новорожденных [16]. Как сообщает Р.А. Mossey и В. Modell (2012) наиболее высокая заболеваемость регистрируется в странах Азии и Латинской Америке, а наименьшая в южной Европе и Израиле [10]. ВПЧЛО представляет собой сложную группу заболеваний, в патогенезе которых принимают участие множество факторов, среди которых особая роль отводится генетическим полиморфизмам [7,8,9].

За последние годы проведено не мало исследований для выявления генетических предикторов повышающие риск формирования ВПЧЛО [14, 16]. Одним из таких генов является ген фолатного цикла MTRR, кодирующий фермент цитоплазмы метионин синтазу редуктазу (MCP) [5,11]. Вместе с этим, MTRR принадлежит важная роль в ряде биохимических процессов, связанных с переносом метильной группы, в синтезе белка и обратном превращении гомоцистеина в метионин [12]. В данном гене замена в 66 позиции участка ДНК аденина (A) на гуанин (G), приводит к образованию полиморфного гена MTRR A66G (Ile22Met), что сопровождается изменением биохимических свойств фермента MCP за счёт замены в нем аминокислоты изолейцина на метионин [10]. В результате этих нарушений снижается активности MCP, нарушается обменный процесс в цикле фолатов, что ведет к накоплению гомоцистеина [1]. Учитывая тот факт, что фолиевой кислоте принадлежит важная роль в одноуглеродном метаболизме при метилировании ДНК, в синтезе нуклеотидов и аминокислот, необходимых для образования хроматина [2,6], то, согласно результатам исследований зарубежных исследователей, нарушения в фолатном цикле чреваты с высоким риском развития ВПЧЛО [3,4,14].

В этой связи, нам представилось интересным изучить степень участия полиморфного гена MTRR A66G (Ile22Met) в риске формирования ВПЧЛО в Узбекистане.

**Материал и методы.** Настоящее исследование проведено с участием детей ( $n=105$ , медиана возраста  $6,5\pm 1,8$  лет), проживающих на терри-

тории республики Узбекистан с ВПЧЛО, поступившие на обследование и лечение в клинику Ташкентского государственного стоматологического института в период с 2019 по 2022 г.г. Все дети с ВПЧЛО (основная группа,  $n=105$ ) в соответствии с МКБ10 в зависимости от формы заболевания распределены на три группы: Q35 ( $n=35$ ) – дети с изолированной расщелиной нёба, Q36 ( $n=33$ ) – дети с изолированной расщелиной губы и Q37 ( $n=37$ ) – дети с сочетанной расщелиной нёба и губы. Группу сравнения составили условно-здоровые лица ( $n=103$ ) также проживающие на территории республики без врожденных пороков развития в анамнезе.

В ходе работы проведены молекулярно-генетические исследования в лаборатории молекулярной генетики, цитогенетики и FISH республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии (РСНПМЦГ, Республика Узбекистан, Ташкент). В соответствии с общепринятой методикой из лейкоцитов крови производили выделение ДНК, после с помощью системы «Applied Biosystems» 2720 (США) проводился анализ (SNP-ПЦР) генетического полиморфизма MTRR A66G (Ile22Met) посредством постановки полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в режиме Real Time с применением тест-систем «Литех» (Россия) согласно инструкции производителя.

Изучение отклонения в распределении генотипов изученных полиморфизмов ДНК от канонического распределения Харди-Вайнберга (РХВ) проводилась с помощью компьютерной программы анализа генетических данных «GenePop» («Genetics of Population»). Для расчета коэффициента «соотношения шансов» (OR – odds ratio) с 95% доверительным интервалом (CI – confidence interval),  $\chi^2$  и р-значения использовался пакет статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3».

**Результаты и обсуждение.** Нами проведен анализ соответствия распределения частот генотипов (наблюдаемых и ожидаемых) полиморфизма гена MTRR A66G (Ile22Met) равновесию Харди-Вайнберга среди групп больных с ВПЧЛО и контролем, который показал отсутствие расхождения от РХВ ( $p>0.05$ ).

**Таблица 1.** Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма гена MTRR A66G (Pе22Met) в группах пациентов с ВПЧЛО и здорового контроля

№	Группа	Частота аллелей				Частота генотипов					
		А		G		A / A		A / G		G / G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	Основная группа ВПЧЛО, n=105	168	80.0	42	20.0	58	55.2	36	34.3	11	10.5
II	Q35 (расщелина нёба), n=35	58	82.9	12	17.1	26	74.3	6	17.1	3	8.6
III	Q36 (расщелина губа), n=33	44	66.7	22	33.3	12	36.4	20	60.6	1	3.0
IV	Q37 (расщелина нёба и губы), n=37	50	67.6	24	32.4	20	54.1	10	27.0	7	18.9
V	Контрольная группа, n=103	160	77.7	46	22.3	64	62.1	32	31.1	7	6.8

**Таблица 2.** Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена MTRR A66G (Pе22Met) в основной группе пациентов с ВПЧЛО и здоровых

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основная группа		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
A	168	80.0	160	77.7	0.3	0.6	1.0	0.64 - 1.66	1.2	0.72 - 1.84
G	42	20.0	46	22.3	0.3	0.6	1.0	0.62 - 1.52	0.9	0.54 - 1.39
A / A	58	55.2	64	62.1	1.0	0.4	0.9	0.53 - 1.5	0.8	0.43 - 1.31
A / G	36	34.3	32	31.1	0.2	0.7	1.1	0.64 - 1.91	1.2	0.65 - 2.07
G / G	11	10.5	7	6.8	0.9	0.4	1.5	0.71 - 3.35	1.6	0.6 - 4.29

Анализируя результаты исследования по изучению распределения вариантов полиморфного гена MTRR A66G (Pе22Met) в группах больных с ВПЧЛО и здоровых выявлены некоторые особенности. Так, в основной группе больных с ВПЧЛО (n=105) и среди здоровых (n=103) доля носительства основного мажорного аллеля А обнаружена в 80.0% (n=168) и 77.7% (n=160) случаях соответственно, тогда как доля минорного аллеля G в 20.0% (n=42) и 22.3% (n=46) случаях соответственно (табл. 1).

Наряду с этими фактами среди этих групп по варианту генетического полиморфизма MTRR A66G (Pе22Met) обнаружено носительство всех трёх возможных вариантов генотипов A/A, A/G и G/G. Среди лиц основной группы с ВПЧЛО их носительство определено у 55.2% (n=58), 34.3% (n=36) и 10.5% (n=11) больных соответственно. В то же время носительство генотипов A/A, A/G и G/G среди здоровых лиц определены в 62.1% (n=64), 31.1% (n=32) и 6.8% (n=7) случаях соответственно.

Таким образом, полученные результаты по исследованию особенностей полиморфизма гена MTRR A66G (Pе22Met) среди больных с ВПЧЛО в основной группе и здоровых показывают, несущественные расхождения в доле носительства аллелей А и G. Однако, по сравнению со здоровыми в основной группе больных с ВПЧЛО при более низкой частоте носительства дикого генотипа A/A (55.2% против 62.1%) обнаруживались факты повышения в частотах носительства гетерозиготного A/G (34.3% против 31.1%) и мутантного G/G (10.5% против 6.8%) генотипов, что

возможно связано с их вкладом в механизмы формирования ВПЧЛО.

Для выяснения причин выявленных особенностей в частотах распределения аллелей и генотипов по полиморфизму гена MTRR A66G (Pе22Met) в основной группе больных с ВПЧЛО по сравнению с контрольными значениями, далее проведено исследование распределения аналогичных в зависимости от патологии среди больных с Q35 (n=35), Q36 (n=33) и Q37 (n=37). Исследование показало, что в группе больных с Q35 аллель А и G определялись в 82.9% (n=58) и 17.1% (n=12) случаях, тогда как случаи выявления генотипов A/A, A/G и G/G составили 74.3% (n=26), 17.1% (n=6) и 8.6% (n=3) случая соответственно.

По полиморфизму гена MTRR A66G (Pе22Met) менее всего частота аллеля А (66.7%) и чаще всего частота аллеля G (33.3%) обнаруживались среди больных с Q36. При этом, носительство дикого A/A и мутантного G/G генотипов в этой группе больных оказалось самым минимальным, что составило 36.4% (n=12) и 3.0% (n=1) случая соответственно, тогда как частота гетерозиготного генотипа A/G оказалась наибольшей – 60.6% (n=20) соответственно.

В группе больных с Q37 частоты аллелей А и G определялись в 67.6% (n=50) и 32.4% (n=24) случаях, а генотипов A/A, A/G и G/G в 54.1% (n=20), 27.0% (n=10) и 18.9% (n=7) случаях соответственно.

Таким образом, исследуя распределение частот аллелей (А и G) и генотипов (A/A, A/G и G/G) по варианту полиморфизма гена MTRR

A66G (Pе22Met) в группах больных с ВПЧЛО и здоровых обнаружено повышение доли носительства минорного аллеля G в группах больных с Q36 и Q37, а также существенное увеличение долей носительства гетерозиготного генотипа A/G среди больных с Q36 и мутантного генотипа G/G среди больных с Q37, что возможно связано с их вкладом в механизмы формирования этих патологий.

Для определения значимости установленных различий в долях распределения аллелей и генотипов по полиморфному варианту гена MTRR A66G (Pе22Met) между исследованными группами далее проведен сравнительный статистический анализ в распределении их частот.

Анализ различий в частотах носительства аллелей и генотипов полиморфному варианту гена MTRR A66G (Pе22Met) в основной группе с ВПЧЛО по сравнению со здоровыми показал наличие статистически незначимого снижения частоты встречаемости минорного аллеля G менее чем в один раз (20.0% против 22.3%;  $\chi^2=0.3$ ; P=0.6; OR=0.9; 95%CI: 0.54-1.39). Частота носительства дикого генотипа A/A среди больных по сравнению с контрольными значениями также оказалась незначимо ниже менее чем в единицу (55.2% против 62.1%;  $\chi^2=1.0$ ; P=0.4; OR=0.8; 95%CI: 0.43-1.31). Более того, частоты гетерозиготного A/G и мутантного G/G генотипов оказались незначимо выше среди больных с ВПЧЛО в 1.2 (34.3% против 31.1%;  $\chi^2=0.2$ ; P=0.7; OR=1.2; 95%CI: 0.65-2.07) и 1.6 раз (10.5% против 6.8%;

$\chi^2=0.9$ ; P=0.4; OR=1.6; 95%CI: 0.6-4.29) по сравнению со здоровыми (табл. 2).

Следовательно, сравнительный анализ, проведенный между основной группой с ВПЧЛО и контроле показал отсутствие статистически значимых различий в доле распределения частот аллелей и генотипов по полиморфному варианту гена MTRR A66G (Pе22Met), что не позволяет рассматривать их в качестве генетических маркеров, предрасполагающего повышению риска формирования ВПЧЛО в основной группе.

Далее проведены исследования, для оценки значимости различий в частотах распределения аллелей и генотипов по полиморфному варианту гена MTRR A66G (Pе22Met) в группах с Q35, Q36 и Q37 по сравнению со здоровыми.

Результаты проведенного сравнительного анализа между группами больных с Q35 и здоровыми показали отсутствие статистически достоверных различий в частотах минорного аллеля G (17.1% против 22.3%;  $\chi^2<3.84$ ; P=0.95; OR=1.0; 95%CI: 0.55-1.71). Между тем, по сравнению с контролем, среди больных установлено незначимые повышение частоты дикого генотипа A/A почти в два раза (74.3% против 62.1%;  $\chi^2=1.7$ ; P=0.2; OR=1.8; 95%CI: 0.75-4.12), снижение частоты гетерозиготного генотипа A/G (17.1% против 31.1%;  $\chi^2=2.5$ ; P=0.2; OR=0.5; 95%CI: 0.18-1.2) и повышение частоты носительства мутантного генотипа G/G в 1.3 раза (8.6% против 6.8%;  $\chi^2=0.1$ ; P=0.8; OR=1.3; 95%CI: 0.31-5.25) (табл. 3).

**Таблица 3.** Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена MTRR A66G (Pе22Met) в группах больных с Q35 и здоровых

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	Q35		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
A	58	82.9	160	77.7	0.8	0.4	1.1	0.36- 3.13	1.4	0.69 - 2.8
G	12	17.1	46	22.3	0.8	0.4	0.9	0.69- 1.27	0.7	0.36 - 1.45
A /A	26	74.3	64	62.1	1.7	0.2	1.2	0.32- 4.46	1.8	0.75 - 4.12
A / G	6	17.1	32	31.1	2.5	0.2	0.6	0.12- 2.62	0.5	0.18 - 1.2
G/G	3	8.6	7	6.8	0.1	0.8	1.3	0.18- 8.83	1.3	0.31 - 5.25

**Таблица 4.** Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена MTRR A66G (Pе22Met) в группах пациентов с Q36 и здоровых

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	Q36		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
A	44	66.7	160	77.7	3.2	0.1	0.9	0.37-2.0	0.6	0.31 - 1.05
G	22	33.3	46	22.3	3.2	0.1	1.2	0.82-1.66	1.7	0.95 - 3.18
A /A	12	36.4	64	62.1	6.7	0.01	0.6	0.17-1.99	0.3	0.16 - 0.77
A / G	20	60.6	32	31.1	9.2	0.01	2.0	0.59 - 6.4	3.4	1.55 - 7.54
G/G	1	3.0	7	6.8	0.6	0.5	0.4	0.01 - 17	0.4	0.05 - 3.42

**Таблица 5.** Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена MTRR A66G (Pе22Met) в группах пациентов с Q37 и здоровых

Аллели и ге- нотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Q37		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
A	50	67.6	160	77.7	3.0	0.1	0.9	0.39-1.92	0.6	0.33 - 1.07
G	24	32.4	46	22.3	3.0	0.1	1.1	0.8 - 1.65	1.7	0.93 - 2.99
A/A	20	54.1	64	62.1	0.7	0.4	0.9	0.3 - 2.56	0.7	0.34 - 1.53
A/G	10	27.0	32	31.1	0.2	0.7	0.9	0.25-2.98	0.8	0.36 - 1.9
G/G	7	18.9	7	6.8	4.4	0.05	2.8	0.84 - 9.2	3.2	1.09 - 9.44

Таким образом, отсутствие статистически значимых различий в носительстве аллелей и генотипов по полиморфному гену MTRR A66G (Pе22Met) между группами с Q35 и здоровыми, доказывает отсутствие их вклада в механизмы начала Q35.

Подобные исследования, проведенные между группами с Q36 и здоровыми характеризовались совсем иной картиной. В частности, обнаружена явно выраженная тенденция к повышению частоты минорного аллеля G среди больных в 1.7 раз (33.3% против 22.3%;  $\chi^2=3.2$ ; P=0.1; OR=1.7; 95%CI: 0.95-3.18). Более того, по сравнению с контролем, среди больных установлено снижение частоты дикого генотипа A/A (36.4% против 62.1%;  $\chi^2=6.7$ ; P=0.01; OR=0.3; 95%CI: 0.16-0.77) и статистически достоверное повышение частоты гетерозиготного генотипа A/G в 3.4 раза (60.6% против 31.1%;  $\chi^2=9.2$ ; P=0.01; OR=3.4; 95%CI: 1.55-7.54) при незначимом снижении частоты носительства мутантного генотипа G/G (3.0% против 6.8%;  $\chi^2=0.6$ ; P=0.5; OR=0.4; 95%CI: 0.05-3.42) (Таблица 4). Следовательно, среди носителей гетерозиготного генотипа A/G по полиморфному гену MTRR A66G (Pе22Met) риск формирования Q36 статистически значимо повышен в 3.4 раза, что доказывает его возможный вклад в патогенетические механизмы начала данной патологии и позволяет рассматривать его в качестве генетического предиктора развития Q36.

Аналогичные исследования, проведенные между группами с Q37 и контролем показали наличие явно выраженной тенденции к повышению доли носительства минорного аллеля G среди больных в 1.7 раз (32.4% против 22.3%;  $\chi^2=3.0$ ; P=0.1; OR=1.7; 95%CI: 0.93-2.99). Вместе с этим, по сравнению с контролем, среди больных установлено отсутствие статистически достоверного различия в частотах распределения дикого генотипа A/A (54.1% против 62.1%;  $\chi^2=0.7$ ; P=0.4; OR=0.7; 95%CI: 0.34-1.53) и гетерозиготного ге-

нотипа A/G (27.0% против 31.1%;  $\chi^2=0.2$ ; P=0.7; OR=0.8; 95%CI: 0.36-1.9). Однако, в частотах распределения мутантного генотипа G/G обнаружены статистически достоверные различия, характеризовавшиеся его повышением среди больных в 3.2 раза (18.9% против 6.8%;  $\chi^2=4.4$ ; P=0.05; OR=3.2; 95%CI: 1.09-9.44) (табл. 5).

Таким образом, проведенный анализ показывает ассоциацию генотипа G/G по варианту генетического полиморфизма MTRR A66G (Pе22Met) с повышенным риском формирования Q37 в 3.2 раза ( $\chi^2=4.4$ ; P=0.05), что позволяет рассматривать его в качестве генетического предиктора развития сочетанной патологии расщелины нёба и губы.

Анализ различий в распределении аллелей и генотипов полиморфизма гена MTRR A66G (Pе22Met) в группе больных с Q35 по сравнению с Q36 обнаружено снижение носительства минорного аллеля G среди больных (17.1% против 33.3%;  $\chi^2=4.7$ ; P=0.05; OR=0.4; 95%CI: 0.19-0.92). Помимо этого, по сравнению с больными с Q36, среди больных с Q35 обнаружено статистически достоверное повышение частоты дикого генотипа A/A в 5.1 раза (74.3% против 36.4%;  $\chi^2=9.9$ ; P=0.01; OR=5.1; 95%CI: 1.84-13.87) и снижение гетерозиготного генотипа A/G (17.1% против 60.6%;  $\chi^2=13.6$ ; P=0.01; OR=0.1; 95%CI: 0.05-0.39). Вместе с тем, несмотря на повышение частоты мутантного генотипа G/G среди больных с Q35 по сравнению с аналогичной среди больных с Q36 в 3.0 раза (8.6% против 3.0%;  $\chi^2=0.9$ ; p=0.4; OR=3.0; 95%CI: 0.33-27.58) статистической значимости обнаруженное различие не достигало.

Таким образом, проведенный анализ показал, что в группе больных с Q35 высокая частота дикого генотипа A/A по полиморфизму гена MTRR A66G (Pе22Met) ассоциируется с протективной его ролью в отношении повышенного риска формирования Q36 (табл. 6).

**Таблица 6.** Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена MTRR A66G (Pе22Met) между группами пациентов с Q35 и Q36

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	Q35		Q36							
	n	%	n	%						
A	58	82.9	44	66.7	4.7	0.05	1.2	0.48-3.22	2.4	1.09 - 5.34
G	12	17.1	22	33.3	4.7	0.05	0.8	0.42-1.55	0.4	0.19 - 0.92
A /A	26	74.3	12	36.4	9.9	0.01	2.0	0.65-6.46	5.1	1.84-13.87
A / G	6	17.1	20	60.6	13.6	0.01	0.3	0.07-1.18	0.1	0.05 - 0.39
G/ G	3	8.6	1	3.0	0.9	0.4	2.8	0.84-9.47	3.0	0.33-27.58

**Таблица 7.** Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена MTRR A66G (Pе22Met) между группами пациентов с Q35 и Q37

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	Q35		Q37							
	n	%	n	%						
A	58	82.9	50	67.6	4.5	0.05	1.2	0.47 - 3.23	2.3	1.06 - 5.06
G	12	17.1	24	32.4	4.5	0.05	0.8	0.45 - 1.49	0.4	0.2 - 0.94
A /A	26	74.3	20	54.1	3.2	0.1	1.4	0.44 - 4.33	2.5	0.92 - 6.58
A / G	6	17.1	10	27.0	1.0	0.4	0.6	0.17 - 2.41	0.6	0.18 - 1.73
G/ G	3	8.6	7	18.9	1.6	0.3	0.5	0.07 - 3.07	0.4	0.1 - 1.64

**Таблица 8.** Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена MTRR A66G (Pе22Met) между группами пациентов с Q35 и Q36

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	Q36		Q37							
	n	%	n	%						
A	44	66.7	50	67.6	0.0	0.95	1.0	0.48 - 2.04	1.0	0.47 - 1.95
G	22	33.3	24	32.4	0.0	0.95	1.0	0.53 - 1.96	1.0	0.51 - 2.11
A /A	12	36.4	20	54.1	2.2	0.2	0.7	0.24 - 1.9	0.5	0.19 - 1.26
A / G	20	60.6	10	27.0	8.0	0.01	2.2	0.82 - 6.13	4.2	1.55-11.12
G/ G	1	3.0	7	18.9	4.4	0.05	0.2	0.0 - 6.0	0.1	0.02 - 0.89

Различия в носительстве аллелей и генотипов по полиморфизму гена полиморфизма гена MTRR A66G (Pе22Met) в группе больных с Q35 по сравнению с Q37 показал наличие снижения доли носительства минорного аллеля G среди больных (17.1% против 32.4%;  $\chi^2=4.5$ ; P=0.05; OR=0.4; 95%CI: 0.2-0.94). Вместе с этими особенностями, по сравнению с больными с Q37, среди больных с Q35 обнаружена выраженная тенденция к повышению частоты дикого генотипа A/A в 2.5 раза (74.3% против 54.1%;  $\chi^2=3.2$ ; P=0.1; OR=2.5; 95%CI: 0.92-6.58) и незначимое снижение частоты мутантного генотипа G/G (8.6% против 18.9%;  $\chi^2=1.6$ ; P=0.3; OR=0.4; 95%CI: 0.1-1.64). Наряду с этим, несмотря на снижение частоты гетерозиготного генотипа G/G среди больных с Q35 по сравнению с аналогичной среди больных с Q37 (17.1% против 27.0%;  $\chi^2=1.0$ ; p=0.4; OR=0.6; 95%CI: 0.18-1.73) обнаруженное различие не имело статистической значимости (табл. 7).

Полученные результаты доказывают, что по полиморфизму гена MTRR A66G (Pе22Met) дикый генотип A/A ( $\chi^2=3.2$ ; P=0.1) обладает протективной ролью в отношении формирования Q37.

Сравнивая доли носительства аллелей и генотипов полиморфизма гена MTRR A66G (Pе22Met) между группами больных с Q36 и Q37 выявлено отсутствие статистически значимых различий в доле носительства минорного генотипа G (33.3% против 32.4%;  $\chi^2<3.84$ ; P=0.95; OR=1.0; 95%CI: 0.51-2.11). Помимо этого, по сравнению с больными с Q37, среди больных с Q36 обнаружено незначимое снижение частоты дикого генотипа A/A (36.4% против 54.1%;  $\chi^2=2.2$ ; P=0.2; OR=0.5; 95%CI: 0.19-1.26), при статистически достоверном повышении частоты гетерозиготного A/G (60.6% против 27.0%;  $\chi^2=8.0$ ; p=0.01; OR=4.2; 95%CI: 1.55-11.12) и снижении частоты носительства мутантного генотипа G/G (3.0% против 18.9%;  $\chi^2=4.4$ ; P=0.05; OR=0.1; 95%CI: 0.02-0.89) (табл. 8).

На основании полученных результатов по сравнительному анализу распределения аллелей и генотипов по полиморфному гену MTRR A66G (Ile22Met), очевидна роль гетерозиготного варианта генотипа A/G ( $\chi^2=8.0$ ;  $p=0.01$ ) в повышенном риске формирования Q36.

**Заключение.** Врожденные пороки челюстно-лицевой области (ВПЧЛО) представляют собой группу заболеваний с до конца неизученным механизмом развития [3,4]. Между тем, на сегодня существуют ряд мнений и утверждений о важной роли полиморфных вариантов генов фолатного цикла в патогенезе их развития [2,6]. В этом плане, особое внимание исследователей задействовано в изучении вклада полиморфного гена MTRR A66G (Ile22Met) в начале ВПЧЛО [2,9]. Наряду с этим, важно отметить, что результаты исследований в этой области проведенных в разных популяциях имеют неоднозначный характер, что возможно связано с популяционными различиями и количеством выборки обследованного контингента [15, 16].

С учетом таких разногласий нам представилось интересным изучить ассоциацию полиморфного варианта MTRR A66G (Ile22Met) с развитием ВПЧЛО в зависимости от их нозологических форм.

Результаты исследования по изучению полиморфного гена MTRR A66G (Ile22Met) по сравнению с контролем в основной группе больных с ВПЧЛО и с Q35 характеризовались отсутствием статистически значимых различий в доле распределения частот аллелей и генотипов по полиморфному варианту гена MTRR A66G (Ile22Met). Однако, совсем иная картина установлена в группе больных с Q36, где среди носителей гетерозиготного генотипа A/G по полиморфному гену MTRR A66G (Ile22Met) риск формирования Q36 статистически значимо был повышен по сравнению с контролем ( $\chi^2=9.2$ ;  $p=0.01$ ) и с Q37 ( $\chi^2=8.0$ ;  $p=0.01$ ).

Помимо этого, проведенный анализ показал наличие достоверной ассоциации генотипа G/G по варианту генетического полиморфизма MTRR A66G (Ile22Met) с повышенным риском формирования Q37 по сравнению с контролем ( $\chi^2=4.4$ ;  $p=0.05$ ) и с Q36 ( $\chi^2=4.4$ ;  $P=0.05$ ). Следовательно, это позволяет рассматривать гетерозиготный A/G и мутантный G/G генотипы исследованного генетического полиморфизма в качестве генетических предикторов развития соответственно изолированной расщелины губы (Q36) и сочетанной расщелины губы и нёба (Q37).

На основе сравнительного анализа между группами больных Q35 и Q36 обнаружено, что носительство минорного аллеля G ( $\chi^2=4.7$ ;  $P=0.05$ ) и гетерозиготного генотипа A/G ( $\chi^2=13.6$ ;  $P=0.01$ ) ассоциируется с повышенным риском формиро-

вания Q36. Кроме того, по сравнению с Q35 в группе больных с Q37 установлена статистически достоверная ассоциация повышения риска формирования сочетанной расщелины губы и нёба (Q37) среди носителей минорного аллеля G ( $\chi^2=4.5$ ;  $P=0.05$ ).

Таким образом, завершая обсуждение можно заключить, что полиморфные локусы гена MTRR A66G (Ile22Met) принимают участие в механизмах формирования Q36 и Q37.

#### Литература:

1. Кириченко Е.Н. Ген MTRR: [Электронный ресурс] // ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2019. – URL: <https://www.genokarta.ru/gene/MTRR>.
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. Bezerra JF, Oliveira GH, Soares CD, et al. (2015) Genetic and non-genetic factors that increase the risk of non-syndromic cleft lip and/or palate development. *Oral Dis* 21:393–399.
4. Bhaskar LV, Murthy J, Venkatesh Babu G (2011) Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and orofacial clefts. *Arch Oral Biol* 56:723–737.
5. Cai B, Zhang T, Zhong R, et al. (2014) Genetic variant in MTRR, but not MTR, is associated with risk of congenital heart disease: an integrated meta-analysis. *PLoS One* 9:e89609.
6. de Arruda IT, Persuhn DC, de Oliveira NF (2013) The MTHFR C677T polymorphism and global DNA methylation in oral epithelial cells. *Genet Mol Biol* 36:490–493.
7. Gunnerbeck A, Edstedt Bonamy AK, Wikstrom AK, et al. (2014) Maternal snuff use and smoking and the risk of oral cleft malformations—a population-based cohort study. *PLoS One* 9:e84715.
8. Jia ZL, Shi B, Chen CH, et al. (2011) Maternal malnutrition, environmental exposure during pregnancy and the risk of non-syndromic orofacial clefts. *Oral Dis* 17:584–589.
9. Jin LL, Chen EJ, Hou W, et al. (2015) The Association between folate pathway genes and cleft lip with or without cleft palate in a Chinese population. *Biomed Environ Sci* 28:136–139.
10. Lei, W., Xia, Y., Wu, Y., Fu, G., & Ren, A. (2018). Associations Between MTR A2756G, MTRR A66G, and TCN2 C776G Polymorphisms and Risk of Nonsyndromic Cleft Lip With or Without Cleft Palate: A Meta-Analysis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 22(8), 465–473. doi:10.1089/gtmb.2018.0037.
11. Mossey PA, Modell B (2012) Epidemiology of oral clefts 2012: an international perspective. *Front Oral Biol* 16:1–18.

12. Murthy J, Gurramkonda VB, Lakkakula, BVKS (2015) Genetic variant in MTRR A66G, but not MTR A2756G, is associated with risk of non-syndromic cleft lip and palate in Indian population. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* 27:782–785.
13. Padmanabhan N., Jia D., Geary-Joo C., Wu X., Ferguson-Smith A. C., Fung E., Bieda M. C., Snyder F. F., Gravel R. A., Cross J. C., Watson E. D. Mutation in folate metabolism causes epigenetic instability and transgenerational effects on development. *Cell*. 2013 Sep 26;155(1):81–93.
14. Pan Y, Zhang W, Ma J, et al. (2012) Infants' MTHFR polymorphisms and nonsyndromic orofacial clefts susceptibility: a meta-analysis based on 17 case-control studies. *Am J Med Genet A* 158a:2162–2169.
15. Rizaev J. A., Khaidarov N. K., Abdullaev S. Y. Current approach to the diagnosis and treatment of glossalgia (literature review) // *World Bulletin of Public Health*. – 2021. – Т. 4. – С. 96–98.
16. Rizaev J. A. et al. Clinical and radiological characteristics of periodontic interweaves in patients with chew recessional // *European Journal of Interdisciplinary Research and Development*. – 2023. – Т. 11. – С. 36–41.
17. Rizaev J. A., Rizaev E. A., Akhmadaliev N. N. Current View of the Problem: A New Approach to Covid-19 Treatment // *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. – 2020. – Т. 14. – №. 4.
18. Rizaev G. E. et al. Observation of conical emission from DC-biased filament at 10 THz // *Optics Letters*. – 2023. – Т. 48. – №. 12. – С. 3147–3150.
19. Rizaev J. A., Shodmonov A. A. Optimization of the surgical stage of dental implantation based on computer modeling // *World Bulletin of Public Health*. – 2022. – Т. 15. – С. 11–13.
20. Rizaev J. A., Shodmonov A. A. Optimizing the Surgical Phase of Dental Implants Optimization of the Surgical Phase of Dental Implantation Based on Computer Modelling // *Eurasian Medical Research Periodical*. – 2022. – Т. 12. – С. 84–87.
21. Rizaev J. A., Kuliev O. A. Risk factors of anemia in children and prognosing of it // *Электронный инновационный вестник*. – 2018. – №. 4. – С. 62–65.
22. Rizaev J. A. et al. Peculiarities of the Dynamics of Morbidity of allergic Diseases among Children of Tashkent // *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*. – 2021. – С. 15309–15319.
23. Rizaev J. A., Umirzakov Z. B. B., Umirov S. E. Ways to Optimize Medical Services for Covid-19 Patients // *Specialusis Ugdymas*. – 2022. – Т. 1. – №. 43. – С. 1217–1224.
24. Rizaev J. A., Sh A. M. COVID-19 views on immunological aspects of the oral mucosa // *European research: innovation in science, education and technology*. – 2022. – С. 111–113.
25. Rizaev J. A. et al. Physico-chemical parameters of mixed saliva and their correction in patients in the post-covid period // *Cardiometry*. – 2022. – №. 25. – С. 1168–1173.
26. Stuppia, L., Capogreco, M., Marzo, G., La Rovere, D., Antonucci, I., Gatta, V., ... Tetè, S. (2011). Genetics of Syndromic and Nonsyndromic Cleft Lip and Palate. *Journal of Craniofacial Surgery*, 22(5), 1722–1726. doi:10.1097/scs.0b013e31822e5e4d.
27. 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.
28. Yuan GH, Nan XR (2013) Association between polymorphism of MTR rs1805087 locus and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *J Oral Maxillofac Surg* 23:248–252.

**АССОЦИАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО  
ПОЛИМОРФИЗМА MTRR A66G (Ile22Met) С  
РАЗВИТИЕМ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ  
ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ В  
УЗБЕКИСТАНЕ**

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

**Резюме.** Изучена ассоциация полиморфизма MTRR A66G (Ile22Met) с риском развития врожденных пороков челюстно-лицевой области в Узбекистане. Оценка полиморфизма гена MTRR A66G (Ile22Met) производилась с помощью анализа образцов ДНК посредством постановки полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в режиме Real Time. Результаты исследования по изучению полиморфизма гена MTRR A66G (Ile22Met) по сравнению с контролем в основной группе больных с ВПЧЛО и с Q35 характеризовались отсутствием статистически значимых различий в доле распределения частот аллелей и генотипов по полиморфному варианту гена MTRR A66G (Ile22Met). Однако, обнаружена достоверная ассоциация в группе больных с Q36 между гетерозиготным генотипом A/G и повышением вероятности формирования Q36 по сравнению с контролем ( $\chi^2=9.2$ ;  $p=0.01$ ) и с Q37 ( $\chi^2=8.0$ ;  $p=0.01$ ), а также между генотипом G/G и повышенным риском формирования Q37 по сравнению с контролем ( $\chi^2=4.4$ ;  $p=0.05$ ) и с Q36 ( $\chi^2=4.4$ ;  $P=0.05$ ). Следовательно, результаты позволяют рассматривать полиморфные локусы гена MTRR A66G (Ile22Met) в качестве генетических предикторов развития соответственно изолированной расщелины губы (Q36) и сочетанной расщелины губы и нёба (Q37).

**Ключевые слова:** ВПЧЛО, расщелина нёба, расщелина губы, расщелина нёба и губы, полиморфизм гена MTRR A66G (Ile22Met), аллель, частота, генотип, риск развития.