

**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. 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. 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. Нарушения в этих процессах приводят к накоплению гомоцистеина, что по литературным данным повышают риск развития различных патологий, в том числе и ВПЧЛО.

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±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 (PXB) ($p > 0.05$).

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. Каримов Х. Я., Бобоев К. Т., Гулмухамедов П. Б. СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В УЗБЕКИСТАНЕ //МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА 2017. - 2017. - С. 50-51.

2. Скосырева О. В. и др. НЕФРОПРОТЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ COVID-19 //Scientific Impulse. - 2023. - Т. 1. - №. 6. - С. 1753-1761.

3. Клемин В. А. и др. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРОТЕЗНОГО СТОМАТИТА АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА //Евразийский журнал медицинских и естественных наук. - 2023. - Т. 3. - №. 4. - С. 184-192.

4. Klyomin V. A. et al. ALGORITHM FOR A STEP-BY-STEP DESCRIPTION OF A TOOTH WITH PERIODONTITIS ACCORDING TO RADIOLOGICAL DIAGNOSTIC DATA //Научный Фокус. - 2024. - Т. 1. - №. 11. - С. 584-591.

5. Хабилов Н. Л. и др. госпитал ортопедик стоматология кафедраси йил давомида нашр этилган тезислар хисоботи //Conferences. - 2023. - С. 114-118.

6. Гульмухамедов П., Хабилов Н., Бобоев К. Необходимость генетических исследований в стоматологии //Stomatologiya. - 2017. - Т. 1. - №. 3 (68). - С. 91-94.

7. Гульмухамедов П. Б., Хабилов Н. Л., Бобоев К. Т. РОЛЬ-308 G> A Полиморфизма гена TNF-а в формировании хронического парадонтита //Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования. - 2018. - С. 44-48.

8. Гульмухамедов П. Б. и др. ОСОБЕННОСТИ ВСТРЕЧАЕМОСТИ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА Ile462Val В ГЕНЕ CYP1A1 СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ //ЖУРНАЛ СТОМАТОЛОГИИ И КРАНИОФАЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. - 2023. - Т. 4. - №. 4.

9. Гульмухамедов П. Б. и др. ОСОБЕННОСТИ ВСТРЕЧАЕМОСТИ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА Ile462Val В ГЕНЕ CYP1A1 СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ //ЖУРНАЛ СТОМАТОЛОГИИ И КРАНИОФАЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. - 2023. - Т. 4. - №. 4.

10. Гульмухамедов П. Б. и др. ПОЛИМОРФНЫЕ ГЕНЫ ЦИКЛА ФОЛАТОВ И ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ //ЖУРНАЛ СТОМАТОЛОГИИ И КРАНИОФАЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. - 2023. - Т. 4. - №. 4.

11. Gulmukhamedov P. B., Rizaev Z. A., Khabilov N. L. FEATURES OF MTHFR (A1298C) ALLELIC POLYMORPHISM AMONG CHILDREN WITH CONGENAL DEFECTS OF THE MAXILLOFACIAL AREA IN UZBEKISTAN //Academia Repository. - 2023. - Т. 4. - №. 11. - С. 353-363.

12. Гульмухамедов П. Б. и др. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА МТНFR (A1298C) И ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ //Conferences. - 2023. - С. 62-63.

13. Турсунова М. Ф., Ибраимова К. А., Гулмухамедов П. Б. ОБОСНОВАТ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ КОДИРОВАНИЯ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАРОДОНТИТЕ //Молодые ученые. - 2023. - Т. 1. - №. 1. - С. 24-30.

14. Гульмухамедов П. Б. и др. ИЗУЧЕНИЕ УЧАСТИЯ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА ГЕНА MTR (A2756G) В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ //PEDAGOGS. - 2023. - Т. 48. - №. 2. - С. 125-128.

15. Gulmukhamedov P. B. et al. PECULIARITIES OF THE GENETIC VARIANT OF MDR1 (C3435T) POLYMORPHISM IN NON-SYNDROME CONGENITAL MAULTS OF THE MAXILLOFACIAL REGION //British Medical Journal. - 2022. - Т. 2. - №. 4.

16. Kim V. E., Khabilov N. L., Gulmukhamedov P. B. EARLY DIAGNOSIS OF PERIODONTITIS DEVELOPMENT //Theoretical aspects in the formation of pedagogical sciences. - 2022. - Т. 1. - №. 6. - С. 268-269.

17. Gulmukhamedov P. B. et al. EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE MAXILLOFACIAL REGION //Frontline Medical Sciences and Pharmaceutical Journal. - 2022. - Т. 2. - №. 04. - С. 53-62.

18. Bakhtiyorovich G. P. et al. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИХ РАЗВИТИЮ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ //JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE. - 2022. - Т. 7. - №. 6.

19. Саломович Ш. С. THE INFLUENCE OF REMOVABLE DENTURES ON THE ORAL CAVITY MICROFLORA //Ёш олимлар кунлари тиббиётнинг долзарб масалалари: III. - 2014. - Т. 1. - С. 102.

20. Иноятлов А. Ш. и др. Особенности клинических проявлений COVID-19 в ротовой полости //Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия. - 2022. - Т. 1. - №. 2. - С. 37-39.

21. Иноятлов А. Ш. и др. Тиш қатори ва окклюзион тексликдаги ўзгаришлар ҳамда уларнинг чакка-пастки жағ бўғимига таъсири //Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия. – 2022. – Т. 1. – №. 2. – С. 40-47.

22. Сафаров М. и др. Влияние несъемных зубных протезов различной конструкции на микробиологические и иммунологические показатели полости рта //Stomatologiya. – 2014. – Т. 1. – №. 1 (55). – С. 18-23.

23. Шарипов С. и др. СТОМАТОЛОГ ШИФОКОРЛАРНИ COVID-19 ВИРУСИДАН ХАФСИЗ САҚЛАШ //Scientific Impulse. – 2022. – Т. 1. – №. 4. – С. 895-898.

24. Tashpulatova K. et al. Technique for eliminating traumatic occlusion in patients using Implant-supported bridges //European Journal of Molecular & Clinical Medicine. – 2020. – Т. 7. – №. 2. – С. 6189-6193.

25. Сафаров М., Мусаева К., Шарипов С. Олинмайдиган кўприксимон тиш протезларининг оғиз бўшлиғи микробиологик ҳолатига таъсири //Stomatologiya. – 2017. – Т. 1. – №. 2 (67). – С. 51-54.

26. Салимов О. Р. и др. ПРОТЕЗИРОВАНИЯ СЪЕМНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА //Scientific Impulse. – 2022. – Т. 1. – №. 5. – С. 1507-1514.

Шарипов С. Мақолаларга иқтибос келтирилишда халқаро шаклнинг аҳамияти //Молодые ученые. – 2023. – Т. 1. – №. 1. – С. 10-23.

27. Дадабаева М. У. и др. КРИТЕРИЙ ОПТИМИЗАЦИЯ ФИКСАЦИИ ЦЕЛЬНОКЕРАМИЧЕСКИХ КОРОНОК //Journal of new century innovations. – 2022. – Т. 18. – №. 2. – С. 181-197.

28. Худойбергенова П. Т., Шарипов С. С. МИЛЛИЙ ҒОЯ ХУСУСИДА ҚИСҚАЧА МУЛОҲАЗАЛАР //Бюллетень педагогов нового Узбекистана. – 2023. – Т. 1. – №. 5. – С. 5-8.

29. Salomovich S. S. Citation for published articles //Journal of new century innovations. – 2022. – Т. 18. – №. 3. – С. 255-276.

30. Salomovich S. S. et al. Assessment of Changes in the Microbiological Parameters of the Oral Fluid in Patients Who Underwent Covid-19 with Complete Edentulism before and after Prosthetics //NeuroQuantology. – 2022. – С. 6734-6739.

31. Xabilov N. L. et al. О ‘smirlar tish atorlari va okklyuzion sathdagi o ‘zgarishlarni chakka pastki jag ‘bo ‘g ‘imi rivojlanishi //Journal of new century innovations. – Т. 14. – №. 4. – С. 150-151.

32. Шарипов С. С., Хабилов Н. Л. Оценка микробиологических показателей ротовой жидкости у пациен-тов, перенесших Covid-19 с полной адентией до и после протезирования //Qo'llanmalar. – 2023. – С. 1-22.

33. Шарипов С. С. Covid-19 билан оғриган тишсиз беморларнинг функционал реабилитациясини ортопедик ёндашувда ишлаб чиқиш //Conferences. – 2023. – С. 1-68.