



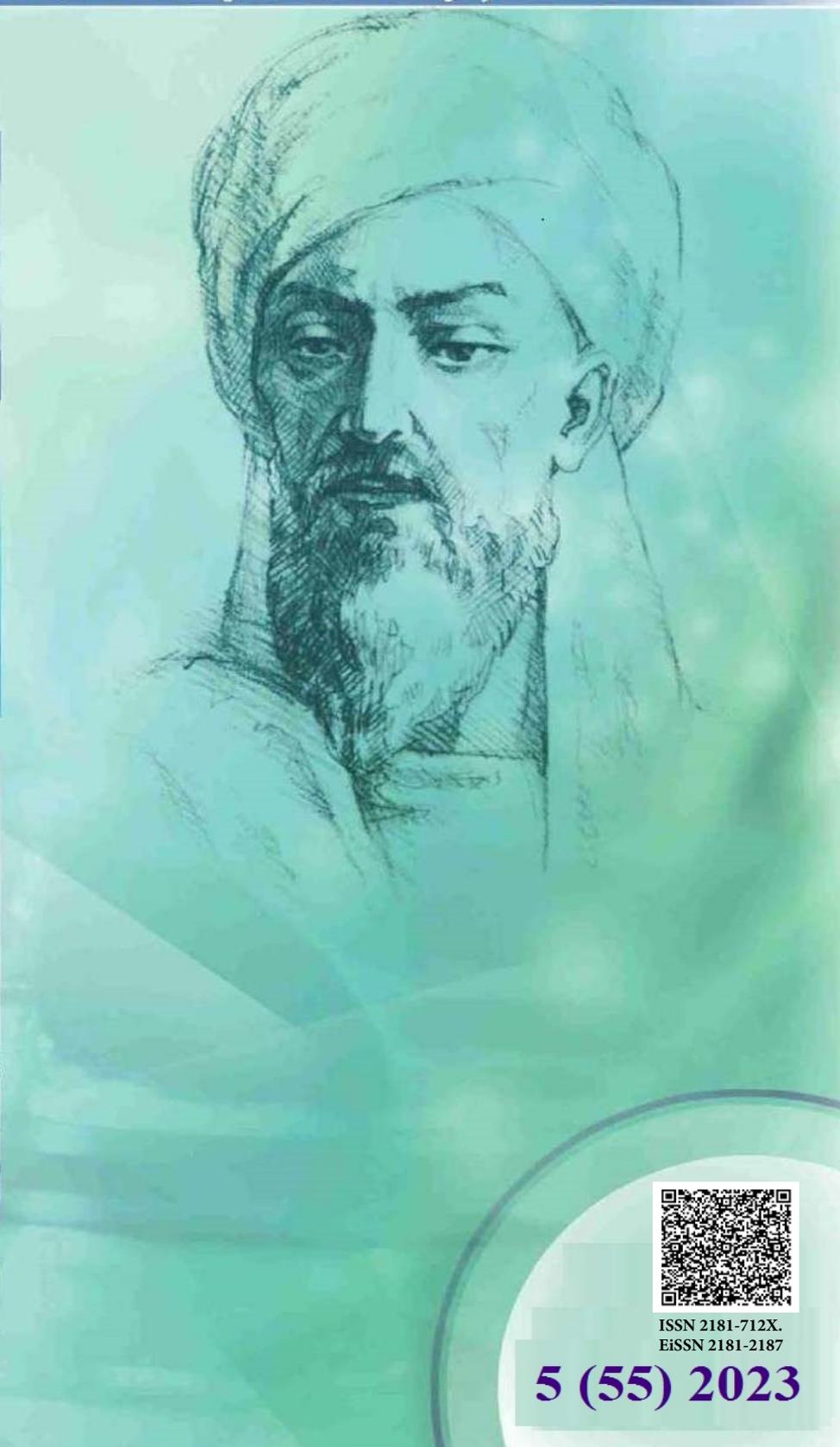
New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

5 (55) 2023

**Сопредседатели редакционной
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
Т.А. АСКАРОВ
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
С.И. ИСМОИЛОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Б.Т. РАХИМОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Ташкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

5 (55)

2023

май

Received: 20.04.2023, Accepted: 30.04.2023, Published: 15.05.2023.

УДК 616.831-009.11-053.2-036.2

АССОЦИАТИВНАЯ СВЯЗЬ ПОЛИМОРФНОГО ГЕНА MTRR (A66G) С ПОВЫШЕННЫМ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА В УЗБЕКИСТАНЕ

Набиева Нозима Абдурахимовна <https://orcid.org/0009-0005-2388-5803>

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан, г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Резюме

Цель: изучить ассоциативную связь полиморфного гена MTRR (A66G) с повышенным риском развития ДЦП в Узбекистане.

Материал и методы: Исследования проведены с участием 203 индивидуумов, среди которых была выделена общая группа пациентов с ДЦП (n=100) и контрольная здоровая группа (n=103). В зависимости от варианта ДЦП пациенты общей группы разделены на две группы: ДЦП без симптоматической эпилепсии (n=81) и ДЦП с симптоматической эпилепсией (n=19).

Проведен молекулярно-генетический анализ с выделением ДНК из периферической крови с помощью набора реагентов «АмплиПрайм РИБО-преп» (Россия) и детекцией генетического полиморфизма MTHFR (C677T) с использованием тест-систем «Литех, ООО НПФ» (Россия). Процесс амплификации воспроизводился на термоциклере «GeneAmp PCR-system 2720» (Applied Biosystems, США). Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью пакета программ OpenEpi – 2009 (Version 2.3).

Результаты: Результаты нашего исследования позволили установить, что полиморфный ген MTRR (A66G) ассоциируется с повышенным риском развития ДЦП без СЭ по мутантным аллелю G ($\chi^2=14.2$; $P=0.01$) и генотипу G/G ($\chi^2=7.3$; $P=0.01$). Более того, мутантный аллель G ($\chi^2=14.0$; $P=0.01$), A/G ($\chi^2=5.2$; $P=0.03$) и G/G генотипы ($\chi^2=5.7$; $P=0.03$) повышают риск развития ДЦП с СЭ в 4.0; 3.1 и 6.3 раза.

Выводы: Неблагоприятные аллельные и генотипические варианты полиморфного гена MTRR (A66G) могут самостоятельно ассоциироваться с развитием ДЦП, что важно учитывать при проведении профилактических мероприятий по предупреждению развития этой патологии в Узбекистане.

Ключевые слова: полиморфизм гена MTHFR (C677T), аллель, генотип, риск развития, детский церебральный паралич, симптоматическая эпилепсия.

ASSOCIATION OF THE MTRR POLYMORPHOUS GENE (A66G) WITH INCREASED RISK OF CEREBRAL PALSY DEVELOPMENT IN UZBEKISTAN

Nabieva Nozima Abdurahimovna <https://orcid.org/0009-0005-2388-5803>

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina Uzbekistan Bukhara, A.Navoi st. 1 Tel: +998(65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Resume

Purpose: to study the association of the polymorphic MTRR gene (A66G) with an increased risk of developing cerebral palsy in Uzbekistan.

Material and Methods: The studies were conducted with the participation of 203 individuals, among which a general group of patients with cerebral palsy (n=100) and a healthy control group (n=103) were distinguished. Depending on the variant of cerebral palsy, patients of the general group were divided into two groups: cerebral palsy without symptomatic epilepsy (n=81) and cerebral palsy with symptomatic epilepsy (n=19).

Molecular genetic analysis was performed with DNA extraction from peripheral blood using the AmpliPrime RIBO-prep reagent kit (Russia) and the detection of the MTHFR (C677T) genetic polymorphism using test systems from Litekh, OOO NPF (Russia). The amplification process was reproduced on a GeneAmp PCR-system 2720 thermal cycler (Applied Biosystems, USA). Statistical

processing of the obtained results was carried out using the software package OpenEpi - 2009 (Version 2.3).

Results: The results of our study allowed us to establish that the polymorphic MTRR gene (A66G) is associated with an increased risk of developing cerebral palsy without SE for the mutant allele G ($\chi^2=14.2$; $P=0.01$) and the G/G genotype ($\chi^2=7.3$; $P=0.01$). Moreover, the mutant allele G ($\chi^2=14.0$; $P=0.01$), A/G ($\chi^2=5.2$; $P=0.03$), and G/G genotypes ($\chi^2=5.7$; $P=0.03$) increase the risk of developing cerebral palsy with SE by 4.0; 3.1 and 6.3 times.

Conclusions: Unfavorable allelic and genotypic variants of the polymorphic MTRR gene (A66G) can independently be associated with the development of cerebral palsy, which is important to consider when taking preventive measures to prevent the development of this pathology in Uzbekistan.

Key words: MTHFR gene polymorphism (C677T), allele, genotype, risk of development, cerebral palsy, symptomatic epilepsy.

O'ZBEKISTONDA MTRR POLIMORF GENI (A66G) ASSOSIYASI MIYA FALAJINING RIVOJLANISH XAVFI ORTDI

Nabieva Nozima Abdurahimovna <https://orcid.org/0009-0005-2388-5803>

Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti, O'zbekiston, Buxoro, st. A. Navoiy. 1 Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Rezyume

Maqsad: polimorf MTRR genining (A66G) O'zbekistonda bosh miya falajining rivojlanish xavfi ortishi bilan bog'liqligini o'rganish.

Materiallar va usullar: Tadqiqotlar 203 kishi ishtirokida o'tkazildi, ular orasida miya yarim palsi bilan kasallangan bemorlarning umumiy guruhi ($n=100$) va sog'lom nazorat guruhi ($n=103$) ajratildi. Miya falajining variantiga qarab, umumiy guruhdagi bemorlar ikki guruhga bo'lingan: simptomatik epilepsiyasiz miya yarim palsi ($n = 81$) va simptomatik epilepsiya bilan miya yarim palsi ($n = 19$).

Molekulyar genetik tahlil AmpliPrime RIBO-prep reagent to'plami (Rossiya) yordamida periferik qondan DNK ekstraksiyasi va Litekh, OOO NPF (Rossiya) test tizimlari yordamida MTHFR (C677T) genetik polimorfizmini aniqlash bilan amalga oshirildi. Kuchaytirish jarayoni GeneAmp PCR tizimi 2720 termal siklida (Applied Biosystems, AQSH) qayta ishlab chiqarilgan. Olingan natijalarni statistik qayta ishlash OpenEpi - 2009 (2.3-versiya) dasturiy majmuasi yordamida amalga oshirildi.

Natijalar: Bizning tadqiqotimiz natijalari polimorf MTRR geni (A66G) mutant allel G ($ch2 = 14,2$; $P = 0,01$) va G/G uchun SE holda miya falajining rivojlanish xavfi ortishi bilan bog'liqligini aniqlashga imkon berdi. genotip ($ch2=7,3$; $P=0,01$). Bundan tashqari mutant allel G ($ch2=14,0$; $P=0,01$), A/G ($ch2=5,2$; $P=0,03$) va G/G genotiplari ($ch2=5,7$; $P=0,03$) miya yarim palsi rivojlanishi xavfini oshiradi. SE bilan 4,0; 3,1 va 6,3 marta.

Xulosa: Polimorf MTRR genining (A66G) noqulay allel va genotipik variantlari mustaqil ravishda miya yarim palsi rivojlanishi bilan bog'lanishi mumkin, bu O'zbekistonda ushbu patologiya rivojlanishining oldini olish bo'yicha profilaktika choralarini ko'rishda e'tiborga olish muhimdir.

Kalit so'zlar: MTHFR gen polimorfizmi (C677T), allel, genotip, rivojlanish xavfi, miya yarim palsi, simptomatik epilepsiya.

Актуальность

З а последние годы все большее число современных исследователей склоняются к мнению о гетерогенности механизмов развития детского церебрального паралича (ДЦП) [1,2,3,13]. В частности, в качестве ключевой основы, приводящей к развитию ДЦП рассматриваются нарушения в цикле фолатного обмена, процесс которого реализуется посредством взаимодействия таких ферментов как метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), метионинсинтаза (MTR) и редуктазы метионинсинтазы (MTRR), регулируемых соответствующими генами [6,11,15].

Цикл фолатного обмена представляя собой сложный биохимический процесс играет важную роль в развитии и поддержании нормальной деятельности нервной системы [4,9,10,14]. Различные биологические вещества, синтезируемые в процессе этого цикла при отсутствии дисбаланса в его регуляции, инактивируется. Однако, нарушения в функционировании

фолатного обмена сопровождаются накоплением ряда веществ оказывающие нейротоксичное действие и повышают предрасположенность к нейродегенеративным заболеваниям [8,13].

Одним из результатов нарушенного функционирования цикла фолатного обмена является образование и накопление гомоцистеина, оказывающего негативное действие на нейроны центральной нервной системы (ЦНС), приводящее к дисрегуляции в синаптической системе и разрушению клеток нервной системы [7,12,16,18].

В этой связи, большой интерес для современных исследователей представляет изучение роли генов фолатного цикла MTRR (A66G) в механизмах приводящих к развитию ДЦП [5,10,17,19].

Цель: изучить ассоциативную связь полиморфного гена MTRR (A66G) с повышенным риском развития ДЦП в Узбекистане.

Материал и методы

Исследования проведены с участием 203 индивидуумов, среди которых была выделена общая группа пациентов с ДЦП (n=100) и контрольная здоровая группа (n=103), соответствующие друг другу по возрасту (медиана возраста - 6,5±1,8 лет) и полу (мальчиков – 63% и девочек – 37%). В зависимости от варианта ДЦП пациенты общей группы разделены на две группы: ДЦП без симптоматической эпилепсии (n=81) и ДЦП с симптоматической эпилепсии (n=19).

Все пациенты наблюдались в Республиканской детской психоневрологической больнице г. Ташкента в период с 2021 по 2022 гг.

Среди всех обследованных проведен молекулярно-генетический анализ с выделением ДНК из периферической крови с помощью набора реагентов «АмплиПрайм РИБО-преп» (Россия) и детекцией генетического полиморфизма MTHFR (C677T) с использованием тест-систем «Литех, ООО НПФ» (Россия). Процесс амплификации воспроизводился на термоциклере «GeneAmp PCR-system 2720» (Applied Biosystems, США). Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью пакета программ OpenEpi – 2009 (Version 2.3).

Результат и обсуждение

Нами проведен анализ соответствия распределения частот генотипов (наблюдаемых и ожидаемых) полиморфизма гена MTRR (A66G) равновесию Харди-Вайнберга среди групп пациентов с ДЦП и здоровых, который показал отсутствие расхождения от РХВ (p>0.05).

Оценивая характер распределения аллелей и генотипов полиморфного гена MTRR (66A/G) в группах больных с ДЦП и здоровых обнаружено, что в общей группе пациентов с ДЦП (n=100) и в группе здорового контроля (n=103) частота основного А аллеля составила 68.0%/136 и 85.9%/177 случая, при том что частота мутантного аллеля G составила 32.0%/64 и 14.1%/29 соответственно.

Помимо этих, весьма выраженных результатов в носительстве аллельных вариантов, подобная картина обнаружена и в распределении частот генотипических вариантов. В частности, в общей группе больных по сравнению со здоровой группой частота дикого А/А генотипа снижалась с 74.8%/77 (контрольная группа) до 50.0%/50. В закономерности с таким распределением в группе пациентов с ДЦП в доле носительства гетерозиготного А/Г и мутантного гомозиготного G/G генотипов установлено их повышение с 22.3%/23 (контрольная группа) до 36.0%/36 и с 2.9%/3 (контрольная группа) до 14.0%/14 соответственно (Таблицу 1).

Таким образом, результаты анализа особенностей распределения полиморфизма гена MTRR (66A/G) в общей группе показывают выраженное повышение частот неблагоприятных аллеля (G) и генотипов (A/G и G/G) по сравнению с аналогичными в группе здоровых лиц, что возможно связано с их участием в патогенезе развития ДЦП в условиях Узбекистана.

Далее, для определения характера распределения аллельных и генотипических частот полиморфизма гена MTRR (66A/G) аналогичные исследования проведены и в зависимости от варианта ДЦП. Так, среди больных с ДЦП без СЭ по сравнению с контрольными значениями частоты минорного аллеля G (30.3%/49 против 14.1%/29), гетерозиготного генотипа A/G (33.3%/27 против 22.3%/23) и мутантного генотипа G/G (13.6%/11 против 2.9%/3) также оказались выше.

**Распределение аллелей и генотипов полиморфизма
MTRR (66A/G) в группах пациентов с ДЦП и здоровых**

№	Группа	Аллели				Генотипы					
		А		G		A/A		A/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Общая, n=100	136	68.0	64	32.0	50	50.0	36	36.0	14	14.0
2	ДЦП без СЭ, n=81	113	69.7	49	30.3	43	53.1	27	33.3	11	13.6
3	ДЦП с СЭ, n=19	23	60.5	15	39.5	7	36.8	9	47.4	3	15.8
4	Контрольная, n=103	177	85.9	29	14.1	77	74.8	23	22.3	3	2.9

Более того, результаты анализа распределения аллельных и генотипических частот полиморфизма гена MTRR (66A/G) в группе пациентов с ДЦП и СЭ по сравнению с контролем характеризовались еще более выраженным увеличением долей носительства минорным аллелем G (39.5%/15 против 14.1%/29), гетерозиготным A/G (47.4%/9 против 22.3%/23) и гомозиготным G/G (15.8%/3 против 2.9%/3) вариантами генотипов.

Таким образом, изучая характер носительства аллелей (A и G) и генотипов (A/A, A/G и G/G) полиморфизма гена MTRR A66G (Ple22Met) в группах пациентов ДЦП с и без СЭ по сравнению со здоровыми обнаружено выраженное повышение частот мутантного аллеля (G), гетерозиготного генотипа (A/G) и гомозиготного по мутантной аллели генотипа (G/G) среди исследованных групп пациентов, отличавшиеся наибольшей их частотой при ДЦП с СЭ. Возможно, такое носительство связано со особым их вкладом в инициативные механизмы формирования ДЦП.

Для определения значимости установленных различий в долях распределения аллелей и генотипов по полиморфному варианту гена MTRR A66G (Ple22Met) между исследованными группами далее проведен сравнительный статистический анализ в распределении их частот.

Определяя коэффициент отношения шансов (OR) в общей группе пациентов с ДЦП по сравнению со здоровым контролем определено статистически достоверное повышение риска развития ДЦП в 2.9 раз (32.0% против 14.1%; $\chi^2=18.5$; P=0.01; OR=2.9; 95%CI: 1.77-4.65) при носительстве мутантным вариантом аллеля G.

Кроме этого, по сравнению со здоровыми, в общей группе пациентов с ДЦП среди носителей гетерозиготным генотипом A/G риск развития ДЦП оказался статистически достоверно повышенным в 2.0 раза (36.0% против 22.3%; $\chi^2=4.6$; P=0.05; OR=2.0; 95%CI: 1.06-3.61), а носительство мутантным G/G генотипом статистически достоверно повышало риск развития ДЦП в 5.4 раза (14.0% против 2.9%; $\chi^2=8.1$; P=0.01; OR=5.4; 95%CI: 1.7-17.36) (Таблицу 2).

Следовательно, проанализированные результаты сравнения значимости различий в распределении частот аллелей и генотипов между общей группой ДЦП и здоровым контролем доказывают самостоятельную ассоциированность мутантного аллеля G, гетерозиготного генотипа A/G и G/G полиморфизма гена MTRR A66G (Ple22Met) с повышенным риском развития ДЦП в общей группе пациентов в 2.9 ($\chi^2=18.5$; P=0.01), 2.0 ($\chi^2=4.6$; P=0.05) и 5.4 ($\chi^2=8.1$; P=0.01) раза.

Таблица 2

Различия в распределении вариантов аллелей и генотипов полиморфизма MTRR (66A/G) в общей группе пациентов с ДЦП и здоровых

Аллели и генотипы	Группы				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	Общая		Контрольная							
	n	%	n	%						
A	136	68.0	177	85.9	18.5	0.01	0.8	0.55-1.14	0.3	0.22-0.56
G	64	32.0	29	14.1	18.5	0.01	1.3	0.68-2.35	2.9	1.77-4.65
A/A	50	50.0	77	74.8	13.3	0.01	0.7	0.39-1.14	0.3	0.19-0.61
A/G	36	36.0	23	22.3	4.6	0.05	1.6	0.94-2.76	2.0	1.06-3.61
G/G	14	14.0	3	2.9	8.1	0.01	4.8	2.84-8.15	5.4	1.7-17.36

Проведение аналогичных сравнений обнаруженных различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизма гена MTRR A66G (Ile22Met) в группе пациентов с ДЦП без СЭ по сравнению со здоровым контролем установлено статистически достоверное повышение частоты мутантного аллеля G в 2.6 раз (30.2% против 14.1%; $\chi^2=14.2$; P=0.01; 95; OR=2.6; 95%CI: 1.64-4.39). Наряду с этим, в группе пациентов с ДЦП без СЭ наблюдалась явная тенденция к увеличению доли носительства гетерозиготным генотипом A/G в 1.7 раз (33.3% против 22.3%; $\chi^2=2.8$; P=0.1; OR=1.7; 95%CI: 0.91-3.34) при статистически достоверном повышении доли носительства мутантным генотипом G/G в 5.2 раза (13.6% против 2.9%; $\chi^2=7.3$; P=0.01; OR=5.2; 95%CI: 1.58-17.36) (Таблица 3).

Таблица 3

Различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма MTRR (66A/G) в группах пациентов ДЦП без СЭ и здоровых

Аллели и генотипы	Группы				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	ДЦП без СЭ		Контрольная							
	n	%	n	%						
A	113	69.8	177	85.9	14.2	0.01	0.8	0.52-1.26	0.4	0.23-0.63
G	49	30.2	29	14.1	14.2	0.01	1.2	0.68-2.23	2.6	1.6-4.39
A/A	43	53.1	77	74.8	9.4	0.01	0.7	0.38-1.31	0.4	0.21-0.71
A/G	27	33.3	23	22.3	2.8	0.1	1.5	0.78-2.84	1.7	0.91-3.34
G/G	11	13.6	3	2.9	7.3	0.01	4.7	2.46-8.85	5.2	1.58-17.36

Следовательно, наличие статистически достоверных различий в частотах неблагоприятных аллелей и генотипов по полиморфному гену MTRR 66A/G между группами пациентов с ДЦП без СЭ и здоровым контролем, доказывает их участие в механизмах развития ДЦП. При этом, по рассчитанному коэффициенту OR мутантный аллель G ($\chi^2=14.2$; P=0.01) и генотип G/G ($\chi^2=7.3$; P=0.01) более всего ассоциируется с повышенным риском заболевания, что, доказывает их самостоятельную роль патогенезе ДЦП в условиях Узбекистана.

Аналогичный сравнительный анализ, проведенный в группе пациентов с ДЦП и СЭ по сравнению со здоровыми лицами показал еще большее статистически достоверное повышение риска развития ДЦП с СЭ согласно рассчитанному коэффициенту отношения шансов развития данной формы заболевания среди носителей мутантным аллелем G в 4.0 раза (39.5% против 14.1%; $\chi^2=14.0$; P=0.01; OR=4.0; 95%CI: 1.93-8.21), среди носителей гетерозиготным генотипом A/G в 3.1 раза (47.4% против 22.3%; $\chi^2=5.2$; P=0.03; OR=3.1; 95%CI: 1.17-8.35) и среди носителей мутантным генотипом G/G в 6.3 раза (15.8% против 2.9%; $\chi^2=5.7$; P=0.03; OR=6.3; 95%CI: 1.39-28.18) (Таблица 4).

Различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма
MTRR (66A/G) в группах пациентов ДЦП с СЭ и здоровых

Аллели и генотипы	Группы				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	ДЦП с СЭ		Контрольная							
	п	%	п	%						
A	23	60.5	177	85.9	14.0	0.01	0.7	0.23-2.12	0.3	0.12-0.52
G	15	39.5	29	14.1	14.0	0.01	1.4	0.93-2.18	4.0	1.93-8.21
A/A	7	36.8	77	74.8	10.8	0.01	0.5	0.09-2.61	0.2	0.07-0.52
A/G	9	47.4	23	22.3	5.2	0.03	2.1	0.44-0.28	3.1	1.17-8.35
G/G	3	15.8	3	2.9	5.7	0.03	5.4	0.89-32.92	6.3	1.39-28.18

Таким образом, установленные статистически достоверные различия в доле носительства неблагоприятными аллелем (G) и генотипами (A/G и G/G) по полиморфизму гена MTRR 66A/G в группе пациентов с ДЦП и СЭ по сравнению со здоровым контролем, доказывает их участие в механизмах развития данной формы заболевания. В частности, по рассчитанному коэффициенту OR мутантный аллель G ($\chi^2=14.0$; P=0.01), A/G ($\chi^2=5.2$; P=0.03) и G/G генотипы ($\chi^2=5.7$; P=0.03) повышают риск развития ДЦП с СЭ в 4.0; 3.1 и 6.3 раза. В этой связи, неблагоприятные аллель (G) и генотипы (A/G и G/G) по полиморфизму гена MTRR 66A/G можно рассматривать как самостоятельные генетические маркеры, ассоциирующиеся с повышенным риском развития ДЦП с симптоматической эпилепсией.

Помимо вышеприведенных исследований, нами проведен сравнительный анализ различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизма гена MTRR 66A/G между группами пациентов с ДЦП без и с наличием СЭ. Результаты характеризовались отсутствием значимых различий в носительстве аллельных (G – 39.5% против 30.2%; $\chi^2=1.2$; P=0.3; OR=1.5; 95%CI: 0.73-3.12) и генотипических вариантов (A/G – 47.4% против 33.3%; $\chi^2=1.3$; p=0.3; OR=0.6; 95%CI: 0.2.-1.52 и G/G – 15.6% против 13.6%; $\chi^2=0.1$; P=0.9; OR=0.8; 95%CI: 0.21-3.35).

Следовательно эти результаты показывают наличие одинакового повышенного риска развития обеих форм ДЦП при носительстве неблагоприятных аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена (MTRR 66A/G).

Заключение

Детский церебральный паралич (ДЦП) представляет собой неврологическую патологию с до конца неизученным механизмом развития [2,7]. Вместе с тем, на сегодняшний день существуют ряд мнений и утверждений о важной роли полиморфных вариантов генов фолатного цикла в патогенетических механизмах его развития [8,9,13,20].

С учетом таких мнений нам представилось интересным изучить ассоциацию полиморфного варианта MTRR (A66G) с развитием ДЦП в зависимости от вариантов с и без симптоматической эпилепсией (СЭ).

Результаты нашего исследования позволили установить, что полиморфный ген MTRR (A66G) ассоциируется с повышенным риском развития ДЦП без СЭ по мутантным аллелю G ($\chi^2=14.2$; P=0.01) и генотипу G/G ($\chi^2=7.3$; P=0.01). Более того, мутантный аллель G ($\chi^2=14.0$; P=0.01), A/G ($\chi^2=5.2$; P=0.03) и G/G генотипы ($\chi^2=5.7$; P=0.03) повышают риск развития ДЦП с СЭ в 4.0; 3.1 и 6.3 раза.

Вывод

Неблагоприятные аллельные и генотипические варианты полиморфного гена MTRR (A66G) могут самостоятельно ассоциироваться с развитием ДЦП, что важно учитывать при проведении профилактических мероприятий по предупреждению развития этой патологии в Узбекистане.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Артыкова М.А., Юлдашев М.З. Метаболические нарушения в развитии симптоматической эпилепсии при детском церебральном параличе//Журн. Доктор ахборотномаси. - Самарканд, 2022;4(108):22-25.
2. Кириченко Е.Н. Ген MTRR: [Электронный ресурс] // ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2019. – URL: <https://www.genokarta.ru/gene/MTRR>.
3. Artykova M.A., Nabiyeva N.A. Complicated symptomatic epilepsy, content and distribution of haptoglobin phenotypes in children with cerebral palsy. Scopus. // Turkish Journal of Physiotherapy and Rehabilitation; 2021;32(3):18375-18379.
4. Artykova M.A., Djurayeva D.N. Clinical and anamnestic risk factors for the development of symptomatic epilepsy in infantile cerebral palsy. // Web of Scientist: International Scientific Research Journal 2021;2(10):29-34.
5. 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 2014;16:115-129.
6. 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 2015;21:393-399.
7. Bhaskar LV, Murthy J, Venkatesh Babu G (2011) Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and orofacial clefts. // Arch Oral Biol 2011;56:723-737.
8. 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 2014;9:e89609.
9. de Arruda IT, Persuhn DC, de Oliveira NF (2013) The MTHFR C677T polymorphism and global DNA methylation in oral epithelial cells. // Genet Mol Biol 2013;36:490-493.
10. 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 2014;9:e84715.
11. 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 2011;17:584–589.
12. 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 2015;28:136-139.
13. 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, 2018;22(8):465–473. doi:10.1089/gtmb.2018.0037.
14. Mossey PA, Modell B (2012) Epidemiology of oral clefts 2012: an international perspective. // Front Oral Biol 2012;16:1-18.
15. 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 2015;27:782-785.
16. 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. 2013Sep 26;155(1):81-93.
17. 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 2012;158a:2162-2169.
18. 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, 2011;22(5):1722-1726. doi:10.1097/scs.0b013e31822e5e4d.
19. 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 2016;20:297-303.
20. 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 2013;23:248-252.

Поступила 20.04.2023