

Article

Распространенность и клиническое значение полиморфизма a2756g гена mtr при врожденной патологии у новорожденных

Г.А. Камалова¹ , Н.К. Ходжамова^{*2} , Х.Я. Каримов³

¹ Неонатолог, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка филиал Республики Каракалпакстан, Нукус, 230101, Каракалпакстан

² Кафедра неонатологии, Ташкентский Государственный Медицинский Университет, Ташкент, 100109, Узбекистан

³ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, Ташкент, 100084, Узбекистан.

gulnazkamalova994@gmail.com (Г.К.), hnkdoc@mail.ru (Н.Х.)

* Correspondence: hnkdoc@mail.ru.; Tel.: +998 93 5252552 (Н.Х.)

Аннотация:

Цель. изучить частоту распределения и оценить взаимосвязь полиморфных вариантов гена MTR (Asp919Gly, rs1805087) у новорождённых с врождёнными пороками развития (ВПР).

Материалы и методы. В исследование включены 113 новорождённых с ВПР (основная группа), разделённых на три клинические подгруппы: фолат-зависимые ВПР (n=75), фолат-независимые ВПР (n=21) и ВПР в сочетании с хромосомными аномалиями (n=17), а также 110 здоровых новорождённых (группа контроля). Генотипирование проводилось методом RT-PCR.

Результаты. Установлено, что частота минорного аллеля Gly в основной группе (35,84%) достоверно превышала таковую в контроле (21,36%). Наиболее выраженные различия выявлены в подгруппе фолат-зависимых ВПР, где частота аллеля Gly составила 40,67%, а гомозиготный генотип Gly/Gly встречался в 21,33% случаев против 7,27% в контроле ($X^2=7,8$; $p=0,01$; ОШ=3,46; 95% ДИ: 1,45–8,26). Анализ соответствия равновесию Харди–Вайнберга выявил достоверное отклонение в основной группе ($X^2=5,03$; $p=0,028$) с дефицитом гетерозигот ($D=0,21$). В подгруппах фолат-независимых ВПР и ВПР с хромосомными аномалиями значимых ассоциаций с полиморфизмом MTR A2756G не обнаружено. Генотип Gly/Gly продемонстрировал высокую специфичность (СП=0,93) и площадь под ROC-кривой AUC=0,57 в качестве маркера фолат-зависимых ВПР.

Заключение. Полученные данные позволяют рассматривать полиморфизм MTR Asp919Gly как целевой молекулярно-генетический маркер риска фолат-зависимых врождённых пороков развития у новорождённых.

Ключевые слова: ген MTR, врождённые пороки развития, новорождённые, фолатный метаболизм, молекулярно-генетические маркеры риска.

Цитирование: Г.А. Камалова, Н.К.

Ходжамова, Х.Я. Каримов.

Распространенность и клиническое значение полиморфизма a2756g гена mtr при врожденной патологии у новорожденных. 2026, 5,2, 3.

<https://doi.org/10.56121/MSU-2026-2-00009>

Полученный: 11.02.2026

Исправленный: 18.02.2026

Принято: 20.03.2026

Опубликованный: 30.04.2026

Copyright:



Prevalence and clinical significance of the mtr gene a2756g polymorphism in congenital pathology in newborns

Gulnaz A.Kamalova¹ , Nargiza K.Khodzhamova^{*2} , Khamid Y.Karimov³

¹ Neonatologist, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health, Republic of Karakalpakstan Branch, Nukus 230101, Karakalpakstan, Uzbekistan

² Department of Neonatology, Tashkent State Medical University, Tashkent 100109, Uzbekistan

³ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, Tashkent 100084, Uzbekistan

gulnazkamalova994@gmail.com (G.K.), hnkdoc@mail.ru (N.Kh.)

Abstract:

Aim. To study the distribution frequency and assess the association of polymorphic variants of the MTR gene (Asp919Gly, rs1805087) in newborns with congenital malformations (CMs).

Materials and methods. The study included 113 newborns with CMs (main group), divided into three clinical subgroups: folate-dependent CMs (n=75), folate-independent CMs (n=21), and CMs combined with chromosomal abnormalities (n=17), as well as 110 healthy newborns (control group). Genotyping was performed using RT-PCR.

Results. The frequency of the minor Gly allele in the main group (35.84%) was significantly higher than in the control group (21.36%). The most pronounced differences were found in the subgroup of folate-dependent CMs, where the Gly allele frequency was 40.67%, and the homozygous Gly/Gly genotype was observed in 21.33% of cases versus 7.27% in controls ($X^2=7.8$; $p=0.01$; OR=3.46; 95% CI: 1.45–8.26). Hardy–Weinberg equilibrium analysis revealed a significant deviation in the main group ($X^2=5.03$; $p=0.028$), with a deficit of heterozygotes ($D=0.21$). No significant associations with the MTR A2756G polymorphism were found in the subgroups of folate-independent CMs or CMs with chromosomal abnormalities. The Gly/Gly genotype demonstrated high specificity ($SP=0.93$) and an area under the ROC curve of $AUC=0.57$ as a marker of folate-dependent CMs.

Conclusion. The obtained data allow the MTR Asp919Gly polymorphism to be considered a targeted molecular genetic risk marker for folate-dependent congenital malformations in newborns.

Keywords: MTR gene, congenital malformations, newborns, folate metabolism, molecular genetic risk markers.

Введение

Врождённые пороки развития (ВПР) остаются одной из ведущих причин перинатальной и младенческой смертности, хронической заболеваемости и детской инвалидности. Несмотря на совершенствование пренатальной диагностики и неонатальной помощи, частота врождённых аномалий сохраняется на высоком уровне, что определяет необходимость дальнейшего изучения их молекулярно-генетических механизмов [1, 2]. Большинство ВПР имеет мультифакториальное происхождение и формируется в результате сложного взаимодействия наследственной предрасположенности, нутритивного статуса матери и неблагоприятных факторов окружающей среды [2, 3].

Одним из значимых патогенетических звеньев врождённой патологии считается нарушение фолатно-метионинового обмена. Фолаты участвуют в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, репликации и репарации ДНК, клеточной пролиферации, а также в процессах метилирования, определяющих регуляцию экспрессии генов в период эмбриогенеза. Недостаточная обеспеченность фолатами и витамином B_{12} , а также повышение уровня гомоцистеина могут сопровождаться нарушением деления и дифференцировки эмбриональных клеток, изменением плацентарного кровотока и повышением риска формирования врождённых аномалий [3, 4, 10, 11].

Ключевым ферментом фолатно-метионинового цикла является метионинсинтаза, кодируемая геном MTR. Она катализирует реметилирование гомоцистеина в метионин с участием 5-метилтетрагидрофолата и витамина B_{12} . Образующийся метионин используется для синтеза S-аденозилметионина — универсального донора метильных групп, необходимого для метилирования ДНК, белков и других клеточных соединений. Снижение активности метионинсинтазы может приводить к накоплению гомоцистеина, нарушению регенерации тетрагидрофолата и дефициту метильных групп, что потенциально влияет на процессы органогенеза [5, 9].

Одним из наиболее изучаемых вариантов гена MTR является однонуклеотидный полиморфизм A2756G (rs1805087), сопровождающийся заменой аспарагиновой кислоты на глицин в структуре фермента. Предполагается, что данный вариант может изменять функциональную активность метионинсинтазы и эффективность реметилирования гомоцистеина. Вместе с тем сведения о его клиническом значении остаются противоречивыми. Частота аллеля 2756G и генотипов AG и GG существенно различается между этническими и географическими популяциями, что необходимо учитывать при проведении ассоциативных исследований [5–7].

В отдельных работах носительство варианта 2756G связывают с повышенным риском несиндромальных врождённых пороков сердца и других аномалий развития. В исследовании Y. Liu и соавт. генотип GG и отдельные гаплотипы гена MTR ассоциировались с вероятностью

формирования врождённых пороков сердца [7]. Однако результаты метаанализа W. Liu и соавт. не подтвердили статистически значимой связи A2756G с врождёнными пороками сердца в аллельной, доминантной, рецессивной и кодоминантной моделях наследования [6]. Аналогичным образом систематический обзор полиморфизмов генов фолатного обмена не установил самостоятельной ассоциации данного варианта с дефектами нервной трубки [8].

Неоднозначность полученных результатов может быть обусловлена различиями в этническом составе выборок, клинической структуре ВПР, частоте редкого генотипа GG, уровне потребления фолатов и витамина B₁₂, а также отсутствием комплексной оценки генно-генных и генно-средовых взаимодействий. Вероятно, клиническое значение A2756G проявляется не изолированно, а в сочетании с другими полиморфизмами генов фолатного цикла, гипергомоцистеинемией и нутритивным дефицитом [5, 9, 13, 14].

Региональные исследования также подчёркивают необходимость популяционно-специфической оценки данного полиморфизма. В работе, проведённой в Узбекистане, изучалось распределение A2756G гена MTR при врождённых пороках челюстно-лицевой области. Хотя значимых различий общей частоты аллелей и генотипов между основной и контрольной группами выявлено не было, гетерозиготный генотип AG чаще встречался при отдельных клинических вариантах расщелины губы и нёба [18]. Исследования авторов стран СНГ также свидетельствуют о возможной роли полиморфизмов фолатного цикла в развитии гипергомоцистеинемии, нарушений плацентации, задержки роста плода и неблагоприятных перинатальных исходов [19–22].

Таким образом, изучение частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма A2756G гена MTR у новорождённых с врождёнными пороками развития представляет научный и практический интерес. Полученные данные могут способствовать уточнению вклада нарушений фолатно-метионинового обмена в патогенез врождённой патологии и обоснованию комплексных подходов к молекулярно-генетической оценке риска ВПР в конкретной популяции.

Цель исследования

изучить распространённость полиморфных вариантов A2756G гена MTR и оценить их взаимосвязь с врождёнными пороками развития у новорождённых.

Материалы и методы

Сравнительное исследование было одобрено Этическим комитетом РСНПМЦ Гематологии (Протокол №3 от 2026 г.). Информированное согласие было получено от матерей всех новорожденных, включенных в исследование. Всего было обследовано 223 новорожденных, госпитализированных в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр охраны материнства и детства Каракалпакское республиканское отделение за период 2022–2026 гг.

Молекулярно-генетическое исследование выполнено на образцах периферической крови 113 новорожденных с диагностированными ВПР (основная группа). В качестве контроля (группа сравнения) использовались данные о распределении частот аллелей и генотипов 110 детей без ВПР, обследованных на базе лаборатории «Молекулярной медицины и клеточных технологий» РСНПМЦ гематологии МЗ РУз. Все новорожденные основной группы были разделены на следующие подгруппы: I.1 - 96 новорожденных с системными ВПР, I.2 - 17 новорожденных с ВПР, ассоциированными с хромосомной патологией. Подгруппа I.1 была дополнительно разделена на: подгруппу I.1.a — 75 детей с фолат-зависимыми ВПР и подгруппу I.1.b — 21 ребенок с фолат-независимыми ВПР.

В качестве биологического материала использовалась периферическая венозная кровь новорожденных, собранная в вакуумные пробирки с антикоагулянтом К3-ЭДТА. Выделение геномной ДНК осуществлялось методом магнитной сорбции с применением стандартизированных коммерческих наборов реагентов. Для идентификации однонуклеотидного полиморфизма A2756G (rs1805087), гена MTR применялся метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-PCR) с использованием аллель-специфичных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов; амплификация проводилась на приборе Rotor-Gene Q производства компании

Qiagen. Полученные данные подвергались статистической обработке в программных пакетах SPSS Statistics версии 26.0 и Microsoft Excel. Соответствие эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому согласно закону популяционного равновесия Харди–Вайнберга (HWE) проверялось посредством критерия хи-квадрат (χ^2 , $df = 1$). Наблюдаемому (H_0)(H_e), (D). $2(p)$.(OR), (RR)95%(95%CI).(SE), (SP)ROC – (AUC). $p0,05$.

Результаты

В ходе работы нами были определены частоты встречаемости аллелей и генотипов гена MTR - кодирующего ключевой фермент реметилирования гомоцистеина — метионин-синтазу, которые характеризовались наличием различных генотипов у новорожденных детей в группах обследования.

Распределение частот аллелей и генотипов в основной группе, клинических подгруппах и группе контроля представлено в таблице 11.

Таблица 1. Частота аллелей и генотипов в основной группе, в клинических подгруппах и группе контроля
Table 1. Distribution of Allele and Genotype Frequencies in the Main Group, Clinical Subgroups, and the Control Group

Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
	Asp		Gly		Asp/Asp		Asp/Gly		Gly/Gly	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа (n = 113)	145	64,16	81	35,84	52	46,02	41	36,28	20	17,7
Фолат-зависимые ВПР (n = 75)	89	59,33	61	40,67	30	40	29	38,67	16	21,33
Фолат не зависимые ВПР (n = 21)	32	76,19	10	23,81	13	61,9	6	28,57	2	9,52
ВПР с ХП (n = 17)	24	70,59	10	29,41	9	52,94	6	35,29	2	11,76
Контрольная группа (n = 110)	173	78,64	47	21,36	71	64,55	31	28,18	8	7,27

Согласно полученным результатам, в основной группе новорожденных с ВПР (n=113) выявлено значимое перераспределение генетических маркеров в сравнении с контрольной группой (n=110). Частота минорного аллеля Gly в основной группе составила 35,84%, что существенно превышает популяционный показатель, зафиксированный в группе контроля (21,36%). Соответственно, распространенность аллеля дикого типа Asp была ниже у детей с ВПР и составила 64,16% против 78,64% в контроле.

При анализе генотипических вариантов установлено, что в основной группе количество детей с гомозиготным генотипом Asp/Asp составил 46,02%, что в 1,4 раза ниже аналогичного показателя в группе контроля (64,55%). Особое внимание заслуживает распределение гомозиготного генотипа по мутантному аллелю Gly/Gly, его частота в основной группе составила 17,7%, что более чем в 2 раза превышает показатели контрольной группы (7,27%). Процент гетерозиготного генотипа Asp/Gly в группе детей с ВПР также была выше и составила 36,28% (в контроле — 28,18%).

Анализ данных по клиническим подгруппам показала, что наиболее выраженные и статистически значимые отклонения генетического профиля зафиксированы в подгруппе фолат-зависимых ВПР. Частота минорного аллеля Gly в данной подгруппе достигла — 40,67%, что практически в 2 раза превышает популяционный уровень контрольной группы (21,36%) и существенно выше, чем в группе фолат-независимых пороков (23,81%).

Распределение генотипов в подгруппе фолат-зависимых патологий также демонстрирует отчетливое накопление мутантных вариантов. Частота «мутантного» гомозиготного генотипа Gly/Gly составила 21,33%, что почти в три раза выше, чем в контроле (7,27%), и в два раза выше, чем в группе фолат-независимых ВПР (9,52%). Доля гетерозиготных носителей (Asp/Gly) в этой группе составила 38,67%, в то время как частота протективного генотипа Asp/Asp снизилась до 40% (против 64,55% в контроле).

В подгруппе фолат-независимых врождённых пороков развития генетический профиль оказался наиболее близок к показателям здорового контроля. Частота аллеля Gly составила 23,81% (в контроле — 21,36%), а частота гомозиготного генотипа Gly/Gly — всего 9,52%. Такие данные указывают на то, что полиморфизм Asp919Gly не является универсальным триггером для всех видов аномалий развития, а проявляет свою патогенность преимущественно в рамках нарушений метаболического пути метилирования.

Подгруппа ВПР с хромосомной патологией (ХП) заняла промежуточное положение, частота аллеля Gly составила 29,41%, а генотипа Gly/Gly — 11,76%. Несмотря на превышение контрольных значений, выраженность накопления мутантного аллеля здесь значительно ниже, чем при фолат-зависимых пороках, что подчеркивает иную этиологическую природу данной группы поражений.

Сравнительный анализ убедительно доказывает этиопатогенетическую специфичность вклада гена MTR в формирование ВПР. Максимальная концентрация мутантного аллеля Gly и гомозиготного генотипа Gly/Gly в группе фолат-зависимых пороков (40,67% и 21,33% соответственно) на фоне практически нормативного распределения в группе фолат-независимых ВПР подтверждает прямую патогенетическую связь данного полиморфизма с дефектами метилирования.

Таким образом, полиморфизм Asp919Gly гена MTR следует классифицировать как таргетный маркер фолат-зависимых аномалий развития. Это открывает возможности для патогенетически обоснованного прогнозирования конкретных форм ВПР и подчеркивает необходимость дифференцированного подхода к генетическому скринингу беременных и новорожденных.

Выявленные различия указывают на возможную этиопатогенетическую роль данного полиморфизма в формировании пороков развития, что требует проведения углубленного статистического анализа с расчетом отношения шансов (OR) и оценки соответствия распределения генотипов закону Харди-Вайнберга.

Для оценки генетической стабильности и верификации распределения генотипов в исследуемой выборке был проведен анализ соответствия закону Харди-Вайнберга (табл. 2).

Таблица 2. Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов локуса по PХВ (полиморфизм Asp919Gly в гене MTR) в основной группе

Table 2. Expected and Observed Genotype Frequencies According to the Hardy–Weinberg Equilibrium (Asp919Gly Polymorphism of the MTR Gene) in the Main Group

Основная группа					
Аллели	Частота аллелей				
Asp	0,64				
Gly	36				
Генотипы	Частота генотипов		X ²	p	df
	наблюдаемая	ожидаемая			
Asp/Asp	0,46	41	0,65		
Asp/Gly	36	0,46	32		
Gly/Gly	0,18	0,13	2,07		
Всего	1	1	5,03	0,028	1

Согласно полученным данным, в основной группе новорожденных с врожденными пороками развития зафиксировано статистически достоверное отклонение от теоретически ожидаемого распределения частот генотипов локуса Asp919Gly ($X^2 = 5,03$; $p = 0,028$; $df = 1$).

Детальный анализ структуры распределения показал выраженный дисбаланс между наблюдаемыми и ожидаемыми частотами. Генетическая структура основной группы характеризуется существенным дефицитом гетерозиготных состояний (Asp/Gly), фактическая частота составила 0,36, в то время как расчетная ожидаемая частота — 0,46. Одновременно с этим отмечено накопление гомозиготных вариантов. Количество детей с гомозиготным генотипом Asp/Asp, превысила ожидаемую на 5% (0,46 против 0,41), а частота «мутантного» гомозиготного генотипа Gly/Gly оказалась выше теоретической на 5% (0,18 против 0,13).

Обнаруженное отклонение от генетического равновесия, отмеченное исключительно в основной группе у новорожденных с ВПР, представляет собой значимый диагностический маркер. Данный факт свидетельствует о неслучайном распределении генотипов и указывает на возможное влияние селективных факторов на полиморфизм Asp919Gly гена MTR в рамках этиопатогенеза врождённых пороков развития.

При анализе распределения частот генотипов полиморфизма Asp919Gly гена MTR в группе контроля было установлено его соответствие закону Харди-Вайнберга (табл. 3.).

Таблица 3. Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов локуса по равновесию Харди-Вайнберга (полиморфизм Asp919Gly гена MTR) в контрольной группе

Table 3. Expected and Observed Genotype Frequencies According to the Hardy-Weinberg Equilibrium (Asp919Gly Polymorphism of the MTR Gene) in the Control Group

Контрольная группа					
Аллели	Частота аллелей				
Asp	0,79				
Gly	0,21				
Генотипы	Частота генотипов		X ²	p	df
	наблюдаемая	ожидаемая			
Asp/Asp	65	0,62	0,13		
Asp/Gly	0,28	0,34	0,96		
Gly/Gly	0,07	0,05	1,77		
Всего	1	1	2,86	0,089	1

Статистический анализ показал, что наблюдаемое распределение генотипов в контрольной группе (здоровые дети) не имеет достоверных отличий от теоретически ожидаемого ($X^2 = 2,86$; $p = 0,089$; $df = 1$). Наблюдаемые частоты генотипов Asp/Asp, Asp/Gly и Gly/Gly составили 0,65, 0,28 и 0,07 соответственно, что коррелирует с расчетными ожиданиями (0,62, 0,34 и 0,05). Отсутствие отклонений от РХВ в контроле на фоне ранее выявленного значимого нарушения равновесия в основной группе ($X^2 = 5,03$; $p = 0,028$) подчеркивает специфичность накопления гомозиготных вариантов у новорожденных с ВПР.

Такой контраст в генетической структуре групп сравнения служит дополнительным аргументом в пользу вовлеченности полиморфизма Asp919Gly гена MTR в формирование этиопатогенеза врожденных пороков развития. Сохранение баланса в контрольной группе исключает влияние систематических ошибок при формировании выборки и подтверждает биологическую значимость выявленного дисбаланса у новорожденных детей с ВПР.

Для более детального изучения структуры генетической изменчивости нами были рассчитаны показатели наблюдаемой (H_o), (H_e), (D).

Различие между ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозиготности
Difference Between the Expected and Observed Frequencies of Heterozygosity

Группы	Ho	He	D*
Основная группа	0,36	0,46	-0,21
Контрольная группа	0,28	0,34	-0,16

Примечание: $D = (H_o - H_e)/H_e$

В ходе анализа установлено, что в обеих исследуемых группах наблюдается отрицательное значение индекса D, что свидетельствует о преимущественном дефиците гетерозиготных состояний по полиморфизму Asp919Gly. Однако выраженность этого дефицита существенно варьирует между группами сравнения.

В основной группе у детей с врожденными пороками развития зафиксировано значительное снижение уровня наблюдаемой гетерозиготности ($H_o = 0,36$), ($H_e = 0,46$). $D = -0,21$, 21% - Asp/Gly. - ($H_o = 0,28$), ($H_e = 0,34$), ($D = -0,16$), X^2 , не приводит к потере генетического равновесия. Количественный анализ гетерозиготности подтверждает статус

локуса Asp919Gly гена MTR как активного участника формирования генетической восприимчивости к порокам развития.

Для верификации специфичности влияния исследуемого полиморфизма был проведен анализ генетического равновесия в подгруппе новорожденных с пороками развития, не имеющими патогенетической связи с дефицитом фолатного обмена (n=21). Результаты анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4. Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов локуса по PХВ (полиморфизм Asp919Gly в гене MTR) у новорожденных с фолат независимыми ВПП

Table 4. Expected and Observed Genotype Frequencies According to the Hardy–Weinberg Equilibrium (Asp919Gly Polymorphism of the MTR Gene) in Newborns with Folate-Independent Congenital Malformations

Фолат не зависимые ВПП					
Аллели	Частота аллелей				
Asp	0,76				
Gly	0,24				
Генотипы	Частота генотипов		X ²	p	df
	наблюдаемая	ожидаемая			
Asp/Asp	0,62	0,58	0,05		
Asp/Gly	0,29	0,36	0,34		
Gly/Gly	0,1	0,06	0,55		
Всего	1	1	0,95	0,318	1

Наблюдаемые частоты генотипов — Asp/Asp (0,62), Asp/Gly (0,29) и Gly/Gly (0,1) — практически полностью совпали с теоретически ожидаемыми значениями (0,58; 0,36 и 0,06 соответственно). Отсутствие статистически значимых отклонений свидетельствует о том, что в группе детей с фолат-независимыми ВПП полиморфизм Asp919Gly находится в состоянии генетической стабильности и не подвержен селективному давлению факторов патогенеза.

Выявленное соответствие PХВ в группе фолат-независимых ВПП на фоне резкого дисбаланса в общей группе детей с ВПП имеет принципиальное значение для понимания механизмов формирования врожденных пороков.

Полиморфизм Asp919Gly гена MTR проявляет свои патогенные свойства избирательно. Он не является универсальным фактором риска для всех типов ВПП, а выступает специфическим триггером только при нарушениях реметилического гомоцистеина.

Полученные данные подтверждают корректность клинического разделения выборки на фолат-зависимые и фолат-независимые формы. Отсутствие накопления мутантного аллеля в этой подгруппе служит «внутренним контролем» исследования, повышая достоверность результатов, полученных для других групп.

В этиологии фолат-независимых пороков вклад гена MTR минимален или отсутствует, что диктует необходимость поиска иных генетических детерминант (например, генов систем детоксикации или морфогенетических белков) для этой категории пациентов.

Для верификации генетической структуры наиболее патогенетически значимой подгруппы — новорожденных с фолат-зависимыми пороками развития (n=75) — был проведен анализ соответствия распределения генотипов закону Харди-Вайнберга (табл. 5).

Особый интерес представляет сопоставление этих данных с результатами по всей основной группе. Если в общей выборке пациентов с ВПП равновесие было нарушено (p=0,028), то его восстановление в узкой подгруппе фолат-зависимых пороков указывает на то, что именно эта категория пациентов формирует «ядро» генетической ассоциации.

Соблюдение PХВ в группе фолат-зависимых ВПП при значительно повышенной частоте аллеля Gly (0,41 против 0,21 в контроле) доказывает, что накопление данного аллеля в этой группе является стабильным признаком, характерным для данного патогенетического типа. Это подтверждает гипотезу о том, что мутация в гене MTR является облигатным компонентом генетического профиля именно фолат-зависимых аномалий, в то время как включение в анализ других форм (хромосомных, фолат-независимых) вносит стохастический шум и приводит к разбалансировке генетической структуры общей группы.

Таблица 5. Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов локуса по PxB (полиморфизм Asp919Gly в гене MTR) в группе с фолат зависимыми ВПП

Table 5. Expected and Observed Genotype Frequencies According to the Hardy–Weinberg Equilibrium (Asp919Gly Polymorphism of the MTR Gene) in the Folate-Dependent Congenital Malformations Group

Фолат-зависимые ВПП					
Аллели	Частота аллелей				
Asp	0,59				
Gly	0,41				
Генотипы	Частота генотипов		X ²	p	df
	наблюдаемая	ожидаемая			
Asp/Asp	0,4	0,35	0,49		
Asp/Gly	0,39	0,48	1,43		
Gly/Gly	0,21	0,17	1,04		
Всего	1	1	2,96	0,084	1

Для количественной оценки отклонений генетической структуры в целевой подгруппе новорожденных с фолат-зависимыми пороками развития были рассчитаны показатели наблюдаемой (H_o), (H_e), (D).

Различие между ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозиготности
Difference Between the Expected and Observed Heterozygosity Frequencies

Группы	H_o	H_e	D^*
Фолат-зависимые ВПП	0,39	0,48	-0,2
Контрольная группа	0,28	0,34	-0,16

Примечание: $D = (H_o - H_e)/H_e$

Анализ данных свидетельствует о том, что подгруппа фолат-зависимых ВПП характеризуется наиболее высокими значениями ожидаемой гетерозиготности ($H_e = 0,48$), ($H_e = 0,34$). – Gly(41%),.

Наблюдаемая гетерозиготность в данной подгруппе составила $H_o = 0,39$, $D = -0,2, 20\% - Asp/Gly$. ($D = -0,16$).

Максимальное значение $H_e(0,48) - Asp919GlyMTR.D() - (, p = 0,084),, - ,, - Asp919Gly, ..$

Для оценки роли генетических факторов в формировании исследуемой патологии нами был проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма Asp919Gly гена метионин-синтазы (MTR) в основной и контрольной группах. Результаты анализа и показатели относительного риска представлены в таблице 6.

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма Asp919Gly гена MTR выявил достоверные различия между основной и контрольной группами новорождённых. В основной группе частота минорного аллеля Gly была значительно выше (35,8%) по сравнению с контрольной (21,4%, $X^2 = 11,4$; $p = 0,01$). Наличие аллеля Gly повышало риск формирования патологии, что подтверждается значением $OR = 2,1$ (95% CI: 1,35–3,12) и $RR = 1,2$ (95% CI: 0,75–2,0). Таким образом, носительство аллеля Gly ассоциировано с увеличением вероятности развития врожденных пороков более чем в два раза.

В то же время дикий аллель Asp, напротив, встречался достоверно чаще в контрольной группе (78,6%) по сравнению с основной (64,2%), что может свидетельствовать о его защитном эффекте.

При анализе частот генотипов установлено, что у новорождённых основной группы значительно реже встречался гомозиготный вариант Asp/Asp (46,0%) относительно контроля (64,5%; $X^2 = 7,7$; $p = 0,01$), что подтверждает защитную роль данного генотипа ($OR = 0,5$; 95% CI: 0,27–0,80). Гетерозиготный вариант Asp/Gly встречался с близкой частотой в обеих группах (36,3% и 28,2% соответственно), различия статистически незначимы ($p = 0,26$). В то же время гомозиготный минорный вариант Gly/Gly значительно чаще выявлялся в основной

Таблица 6. Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Asp919Gly в гене MTR у новорожденных основной и контрольной группы**Table 6.** Differences in the Frequencies of Allelic and Genotypic Variants of the MTR Gene Asp919Gly Polymorphism in Newborns of the Main and Control Groups

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				X ²	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основная группа		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
Asp	145	64,2	173	78,6	11,4	0,01	0,8	0,58 - 1,16	0,5	0,32 - 0,74
Gly	81	35,8	47	21,4	11,4	0,01	1,2	0,75 - 2	2,1	1,35 - 3,12
Asp/Asp	52	46,0	71	64,5	7,7	0,01	0,7	0,43 - 1,18	0,5	0,27 - 0,8
Asp/Gly	41	36,3	31	28,2	1,7	0,26	1,3	0,77 - 2,15	1,5	0,83 - 2,55
Gly/Gly	20	17,7	8	7,3	5,5	0,08	2,4	1,42 - 4,18	2,7	1,18 - 6,36

группе (17,7%) по сравнению с контрольной (7,3%), различие приближается к статистической значимости ($X^2 = 5,5$; $p = 0,08$). Повышенные значения $RR = 2,4$ (95% CI: 1,42–4,18) и $OR = 2,7$ (95% CI: 1,18–6,36) для данного варианта свидетельствуют о тенденции к более высокому риску развития врожденных пороков у носителей генотипа Gly/Gly.

Полученные данные свидетельствуют о том, что полиморфизм Asp919Gly гена MTR является значимым генетическим предиктором исследуемого заболевания. Доминирующим фактором риска выступает аллель Gly и гомозиготный генотип Gly/Gly, носительство которого увеличивает шансы развития патологии в 2,7 раза. Нижняя граница доверительного интервала для генотипа Gly/Gly (1,18) превышает единицу, что математически подтверждает статистическую значимость ассоциации. Биологически это объясняется тем, что замена аспарагиновой кислоты на глицин в позиции 919 молекулы метионин-синтазы может снижать эффективность реметилирования гомоцистеина в метионин. Это ведет к функциональному дефициту метильных групп, необходимых для метилирования ДНК в процессе активного эмбриогенеза, и накоплению токсичных метаболитов, что и реализуется в ВПП у новорожденных.

Для проверки основной патогенетической гипотезы был выполнен анализ ассоциации в целевой подгруппе новорожденных с фолат-зависимыми врожденными пороками развития по сравнению с контрольной группой. Результаты, представленные в таблице 7., демонстрируют наиболее сильную статистическую связь среди всех изученных локусов фолатного цикла

Анализ распределения частот аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Asp919Gly гена MTR выявил достоверные различия между исследуемыми группами. В группе новорожденных с фолат-зависимыми ВПП частота минорного аллеля Gly составила 40,7%, что существенно выше по сравнению с контрольной группой (21,4%; $X^2 = 16,1$; $p = 0,01$). Вычисленные значения $OR = 2,5$ (95% CI: 1,6–3,97) и $RR = 1,3$ (95% CI: 0,84–2,09) указывают на то, что носительство аллеля Gly ассоциировано с повышением вероятности развития фолат-зависимых ВПП более чем в 2 раза.

В противоположность этому, частота аллеля Asp оказалась ниже в группе детей с фолат-зависимыми ВПП (59,3%) по сравнению с контролем (78,6%), что подтверждает его возможную протективную роль по отношению к формированию ВПП ($OR = 0,4$; 95% CI: 0,25–0,62; $p = 0,01$). Таким образом, наличие аллеля Asp снижает вероятность развития патологических изменений, тогда как аллель Gly может являться фактором риска.

При анализе частоты генотипов выявлено, что гомозиготный вариант Asp/Asp чаще встречался в контрольной группе (64,5%) по сравнению с группой ВПП (40,0%; $X^2 = 10,8$; $p = 0,01$). Полученные значения $OR = 0,4$ (95% CI: 0,2–0,67) и $RR = 0,6$ (95% CI: 0,31–1,26)

Таблица 7. Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Asp919Gly гена MTR у новорождённых с фолат-зависимыми ВПР и в контрольной группе**Table 7.** Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Asp919Gly гена MTR у новорождённых с фолат-зависимыми врождёнными пороками развития и в контрольной группе

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				X ²	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Фолат-зависимые ВПР		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
Asp	89	59,3	173	78,6	16,1	0,01	0,8	0,47 - 1,2	0,4	0,25 - 0,62
Gly	61	40,7	47	21,4	16,1	0,01	1,3	0,84 - 2,09	2,5	1,6 - 3,97
Asp/Asp	30	40,0	71	64,5	10,8	0,01	0,6	0,31 - 1,26	0,4	0,2 - 0,67
Asp/Gly	29	38,7	31	28,2	2,2	0,31	1,4	0,69 - 2,71	1,6	0,86 - 2,99
Gly/Gly	16	21,3	8	7,3	7,8	0,01	2,9	1,48 - 5,8	3,5	1,45 - 8,25

указывают на снижение риска формирования фолат-зависимых пороков у носителей данного генотипа почти в 2,5 раза.

Гетерозиготный вариант Asp/Gly встречался с близкой частотой в обеих группах (38,7% против 28,2%; X² = 2,2; p = 0,31), что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий. Этот факт может указывать на промежуточное или нейтральное влияние гетерозиготного состояния на риск развития ВПР.

Особый интерес представляет гомозиготный вариант Gly/Gly, частота которого у новорождённых с фолат-зависимыми ВПР составила 21,3%, что значительно превосходит показатели контрольной группы (7,3%; X² = 7,8; p = 0,01). Данный генотип ассоциирован с наибольшим повышением вероятности развития патологического состояния (OR = 3,5; 95% CI: 1,45–8,25; RR = 2,9; 95% CI: 1,48–5,8). Таким образом, носительство двух копий минорного аллеля Gly более чем в три раза увеличивает риск формирования фолат-зависимых врождённых пороков развития.

Суммарно результаты анализа демонстрируют, что наличие аллеля Gly и особенно гомозиготный генотип Gly/Gly в полиморфном локусе Asp919Gly гена MTR могут рассматриваться как значимые молекулярно-генетические предикторы развития фолат-зависимых аномалий у новорождённых. В то же время генотип Asp/Asp проявляет протективные свойства, предположительно за счёт сохранения нормальной ферментативной активности метионинсинтазы, участвующей в метаболизме фолатов и гомоцистеина.

Для верификации специфичности генетического вклада локуса Asp919Gly гена MTR был проведен сравнительный анализ его распределения в подгруппе новорожденных с врожденными пороками развития (ВПР), не имеющими доказанной патогенетической связи с дефицитом фолатного обмена (n=21). Результаты сопоставления с контрольной группой представлены в таблице 8.

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма Asp919Gly гена MTR в группе новорождённых с фолат-независимыми ВПР существенных различий по сравнению с контрольной группой не выявлено. Частота аллеля Asp в группе с фолат-независимыми ВПР составила 76,2%, что практически совпадает с показателями контрольной выборки (78,6%; X² = 0,1; p = 0,85). Аналогично, частота минорного аллеля Gly среди обследованных с фолат-независимыми ВПР (23,8%) не отличалась от контрольных значений (21,4%), а рассчитанные параметры риска (OR = 1,2; 95% CI: 0,53–2,51; RR = 1,0; 95% CI: 0,79–1,34) не имеют статистической значимости.

При оценке распределения генотипов отмечено, что у новорождённых с фолат-независимыми ВПР частота генотипа Asp/Asp составила 61,9%, что не отличается от контроля

Таблица 8. Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Asp919Gly гена MTR у новорождённых с фолат-независимыми ВПР и в контрольной группе**Table 8.** Differences in the Frequencies of Allelic and Genotypic Variants of the MTR Gene Asp919Gly Polymorphism in Newborns with Folate-Independent Congenital Malformations and the Control Group

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				X ²	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Фолат не зависимые ВПР		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
Asp	32	76,2	173	78,6	0,1	0,85	1,0	0,27 - 3,44	0,9	0,4 - 1,9
Gly	10	23,8	47	21,4	0,1	0,85	1,0	0,79 - 1,34	1,2	0,53 - 2,51
Asp/Asp	13	61,9	71	64,5	0,1	0,91	1,0	0,2 - 4,65	0,9	0,34 - 2,34
Asp/Gly	6	28,6	31	28,2	0,0	0,96	1,0	0,19 - 5,54	1,0	0,36 - 2,87
Gly/Gly	2	9,5	8	7,3	0,1	0,85	1,3	0,1 - 16,95	1,3	0,27 - 6,78

(64,5%; X² = 0,1; p = 0,91). Показатели ассоциативного риска также не свидетельствуют о наличии связи между данным генотипом и патологией (OR = 0,9; 95% CI: 0,34–2,34; RR = 1,0; 95% CI: 0,2–4,65).

Гетерозиготный вариант Asp/Gly встречался у детей с фолат-независимыми ВПР и в контрольной группе с одинаковой частотой (28,6% и 28,2% соответственно; p = 0,96), при этом значения OR и RR близки к 1, что исключает какую-либо ассоциацию с заболеванием. Аналогичные результаты отмечены и для гомозиготного минорного варианта Gly/Gly (9,5% против 7,3%; X² = 0,1; p = 0,85). Несмотря на незначительное относительное увеличение частоты данного генотипа в группе детей с фолат-независимыми ВПР, различия статистически незначимы (OR = 1,3; 95% CI: 0,27–6,78; RR = 1,3; 95% CI: 0,1–16,95).

Таким образом, в отличие фолат-зависимых ВПР, при фолат-независимых формах патологии исследуемый полиморфизм выступает в качестве нейтрального генетического маркера, не оказывающего существенного влияния на этиологию процесса.

В рамках комплексного исследования генетических факторов риска нами была проанализирована подгруппа детей, у которых врожденные пороки развития сочетались с подтвержденными хромосомными аномалиями (n = 17). Данные сравнительного анализа с группой контроля представлены в таблице 9.

При анализе распределения аллельных частот полиморфизма Asp919Gly гена MTR у новорождённых с врожденными пороками развития, сочетанными с хромосомными пороками (ВПР с ХП), не выявлено статистически значимых отличий от контрольной группы. Частота аллеля Asp составила 70,6% против 78,6% в контроле (X² = 1,1; p = 0,39), а частота минорного аллеля Gly — 29,4% по сравнению с 21,4% у здоровых новорождённых.

Значения относительного риска (RR = 1,1; 95% CI: 0,86–1,44) и отношения шансов (OR = 1,5; 95% CI: 0,69–3,42) не указывают на наличие достоверной ассоциации аллеля Gly с формированием ВПР на фоне хромосомных аномалий.

При анализе генотипического распределения также не обнаружено значимых различий между группами. Частота гомозиготного варианта Asp/Asp среди детей с хромосомными ВПР составила 52,9% против 64,5% в контроле (X² = 0,9; p = 0,53), что отражает лишь тенденцию к меньшей распространённости данного, потенциально протективного, генотипа в этой группе, однако без статистического подтверждения (OR = 0,6; 95% CI: 0,22–1,72; RR = 0,8; 95% CI: 0,15–4,62). Гетерозиготный вариант Asp/Gly обнаружен у 35,3% детей с хромосомными ВПР и 28,2% у здоровых новорождённых (p = 0,70), при этом значения OR = 1,4 (95% CI: 0,47–4,07) и RR = 1,3 (95% CI: 0,21–7,57) не свидетельствуют о значимом влиянии данного генотипа на риск патологии.

Таблица 9. Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Asp919Gly гена MTR у новорождённых с хромосомными пороками (ХП) и в контрольной группе**Table 9.** Differences in the Frequencies of Allelic and Genotypic Variants of the MTR Gene Asp919Gly Polymorphism in Newborns with Chromosomal Abnormalities and the Control Group

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				X ²	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	ВПР с ХП		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
Asp	24	70,6	173	78,6	1,1	0,39	0,9	0,24 - 3,38	0,7	0,29 - 1,45
Gly	10	29,4	47	21,4	1,1	0,39	1,1	0,86 - 1,44	1,5	0,69 - 3,42
Asp/Asp	9	52,9	71	64,5	0,9	0,53	0,8	0,15 - 4,62	0,6	0,22 - 1,72
Asp/Gly	6	35,3	31	28,2	0,4	0,70	1,3	0,21 - 7,57	1,4	0,47 - 4,07
Gly/Gly	2	11,8	8	7,3	0,4	0,73	1,6	0,12 - 21,77	1,7	0,33 - 8,63

Гомозиготный минорный вариант Gly/Gly отмечен у 11,8% детей с хромосомными ВПР и у 7,3% детей в контрольной группе ($X^2 = 0,4$; $p = 0,73$). Несмотря на небольшое относительное увеличение доли носителей генотипа Gly/Gly в группе детей с хромосомными ВПР, доверительные интервалы для OR = 1,7 (95% CI: 0,33–8,63) и RR = 1,6 (95% CI: 0,12–21,77) пересекают единицу и обладают большой шириной, что указывает на отсутствие статистически значимой связи и возможное влияние малого объёма выборки.

Таким образом, у новорождённых с врождёнными пороками развития, сочетанными с хромосомными аномалиями, не выявлено достоверной ассоциации между полиморфизмом MTR Asp919Gly и вероятностью формирования данных пороков. В отличие от фолат-зависимых ВПР, для которых показана значимая роль аллеля Gly, при ВПР ассоциированных с хромосомными дисбалансами, дефицит метионин-синтазы не выступает в роли ключевого патогенетического фактора.

Для определения диагностической ценности и возможности использования генотипов локуса Asp919Gly гена MTR в качестве прогностических маркеров формирования ВПР у новорожденных были рассчитаны основные операционные характеристики: чувствительность (SE), специфичность (SP) и площадь под ROC-кривой (AUC). Сравнительный анализ проводился между основной группой и группой контроля (табл. 10).

Таблица 10. Прогностическая эффективность исследуемых генетических маркеров (полиморфизм Asp919Gly в гене MTR)**Table 10.** Predictive Performance of the Investigated Genetic Markers (Asp919Gly Polymorphism of the MTR Gene)

Группы	Фактор	SE	SP	AUC	OR	95%CI	p
Основная группа // Контрольная группа	Asp/Asp	0,46	0,35	0,41	0,47	0,28 - 0,8	0,61
	Asp/Gly	0,36	0,72	0,54	1,45	0,83 - 2,55	0,48
	Gly/Gly	0,18	0,93	0,56	2,74	1,18 - 6,35	0,48

У носителей генотипа Asp/Asp чувствительность составила 0,46, специфичность — 0,35, AUC — 0,41. Такой профиль указывает на низкую дискриминативную способность данного генотипа как диагностического теста, при котором точность классификации ниже, чем при случайном выборе. В то же время отношение шансов 0,47 (95% ДИ: 0,28–0,80) подтверждает ранее показанную протективную роль генотипа Asp/Asp в отношении развития врождённых

пороков, что отражает значимую популяционную ассоциацию, но не высокую предсказательную ценность на индивидуальном уровне.

Гетерозиготный генотип Asp/Gly характеризовался чувствительностью 0,36, специфичностью 0,72 и AUC 0,54, что лишь незначительно превышает порог 0,5 и свидетельствует о слабой диагностической эффективности. Значение OR = 1,45 (95% ДИ: 0,83–2,55) отражает тенденцию к повышению риска возникновения пороков у носителей Asp/Gly, однако отсутствие статистической значимости (доверительный интервал включает 1) не позволяет рассматривать этот генотип в качестве надёжного маркера риска.

Гомозиготный минорный генотип Gly/Gly продемонстрировал низкую чувствительность (0,18) при высокой специфичности (0,93) и AUC 0,56. Такой профиль указывает на то, что данный генотип встречается относительно редко среди больных, но его наличие достаточно специфично для группы с врожденными пороками развития. При этом значение OR = 2,74 (95% ДИ: 1,18–6,35) свидетельствует о почти трёхкратном повышении шансов развития врождённых пороков у носителей Gly/Gly по сравнению с референсным вариантом, что подтверждает значимую ассоциацию данного генотипа с развитием врожденных пороков на уровне популяционных рисков.

Генотип Gly/Gly является статистически значимым маркером повышенного риска, а генотип Asp/Asp — протективным вариантом, что согласуется с ранее полученными данными по OR и RR и подчёркивает роль аллеля Gly как генетического фактора предрасположенности к врождённым порокам развития.

Для оценки практической значимости исследуемого полиморфизма в рамках этиопатогенетически однородной выборки был проведен расчет операционных характеристик и показателей ассоциации в подгруппе новорожденных с фолат-зависимыми ВПР. Результаты анализа демонстрируют рост прогностической эффективности по сравнению с показателями в общей группе (табл. 11).

Таблица 11. Прогностическая эффективность исследуемых генетических маркеров (полиморфизм Asp919Gly в гене MTR) в группе с фолат-зависимыми ВПР

Table 11. Predictive Performance of the Investigated Genetic Marker (Asp919Gly Polymorphism of the MTR Gene) in the Folate-Dependent Congenital Malformations Group

Группы	Фактор	SE	SP	AUC	OR	95%CI	p
Фолат - зависимые ВПР // Контрольная группа	Asp/Asp	0,4	0,35	0,38	0,37	0,2 - 0,67	0,54
	Asp/Gly	0,39	0,72	0,56	1,61	0,86 - 3,01	0,37
	Gly/Gly	0,21	0,93	0,57	3,46	1,45 - 8,26	0,37

У носителей гомозиготного генотипа дикого типа Asp/Asp наблюдается инверсия прогностических показателей: чувствительность составила 0,4, специфичность — 0,35, а площадь под ROC-кривой — AUC = 0,38. Снижение показателя AUC ниже уровня случайного угадывания (0,5) в сочетании с отношением шансов OR = 0,37 (95% CI: 0,2 – 0,67) математически верифицирует статус данного генотипа как доминирующего протективного фактора. В данной подгруппе наличие варианта Asp/Asp снижает шансы развития патологии почти в три раза, что указывает на высокую биологическую значимость нормального функционирования метионин-синтазы для корректного морфогенеза.

Генотип Asp/Gly характеризуется чувствительностью 0,39 и специфичностью 0,72 при значении AUC = 0,56. Несмотря на то, что показатель отношения шансов демонстрирует тенденцию к росту риска (OR = 1,61), отсутствие статистической значимости (95% CI: 0,86 – 3,01) не позволяет классифицировать гетерозиготное носительство как надёжный самостоятельный маркер.

Наиболее выраженная динамика прогностических параметров зафиксирована для мутантной гомозиготы Gly/Gly. При сохранении умеренной чувствительности (SE = 0,21), данный генотип сохраняет крайне высокую специфичность — SP = 0,93 (при AUC = 0,57). Ключевым результатом является значительный рост отношения шансов OR = 3,46 (95% CI: 1,45 – 8,26). Превышение нижней границы доверительного интервала единицы в сочетании с

высоким показателем специфичности (93%) позволяет рассматривать генотип Gly/Gly как высокоспецифичный маркер высокого риска именно для фолат-зависимых форм пороков развития.

Установлено, что при переходе от основной группы новорожденных с ВПР к группе с фолат-дефицитным патогенезом, показатель отношения шансов (OR) для генотипа Gly/Gly возрастает с 2,74 до 3,46. Несмотря на то, что индивидуальная предсказательная ценность одиночного SNP остается умеренной ($AUC < 0,6$), высокая специфичность рискованного генотипа и достоверное усиление ассоциации ($OR=3,46$; $p<0,01$) обосновывают его приоритетное включение в алгоритмы персонализированного прогнозирования и догестационной профилактики врожденных аномалий.

Выводы:

таким образом, полиморфизм Asp919Gly гена MTR следует рассматривать как доминирующий предиктор исключительно для фолат-дефицитных состояний, где его вклад в формирование патологического фенотипа в 2,7 раза превышает популяционный уровень в общей выборке и в 3,5 раза — в патогенетически однородной группе. В исследованной выборке носительство аллеля Gly и генотипа Gly/Gly полиморфизма MTR A2756G ассоциировалось с повышенными шансами врождённых пороков развития, при этом наиболее выраженная связь выявлена в подгруппе фолат-зависимых ВПР. Вместе с тем низкая чувствительность и значение AUC, близкое к 0,5, ограничивают самостоятельную прогностическую ценность данного варианта. Полученные результаты следует рассматривать как предварительные и требующие подтверждения в более крупных независимых выборках с учётом нутритивных, биохимических и других генетических факторов.

Вклад авторов

Концептуализация, Г.К. и Н.Х.; методология, Н.Х. и Х.К.; программное обеспечение, Х.К.; валидация, Г.К., Н.Х. и Х.К.; формальный анализ, Х.К.; исследование, Г.К. и Н.Х.; ресурсы, Г.К. и Х.К.; кураторство данных, Н.Х.; написание оригинального текста, Г.К.; написание — рецензирование и редактирование, Н.Х. и Х.К.; визуализация, Х.К.; руководство, Н.Х.; администрирование проекта, Н.Х.; привлечение финансирования, Н.Х. Все авторы ознакомились с опубликованной версией рукописи и согласны с её содержанием.

Authors' contribution

Conceptualization, G.K. and N.Kh.; methodology, N.Kh. and Kh.K.; software, Kh.K.; validation, G.K., N.Kh. and Kh.K.; formal analysis, Kh.K.; investigation, G.K. and N.Kh.; resources, G.K. and Kh.K.; data curation, N.Kh.; writing—original draft preparation, G.K.; writing—review and editing, N.Kh. and Kh.K.; visualization, Kh.K.; supervision, N.Kh.; project administration, N.Kh.; funding acquisition, N.Kh. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Источник финансирования

Исследование выполнено без привлечения внешнего финансирования. Расходы, связанные с публикацией статьи (Article Processing Charge, APC), были полностью профинансированы спонсором. Спонсор не принимал участия в разработке дизайна исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, подготовке рукописи и принятии решения о публикации статьи.

Funding source

This research received no external funding. The article processing charge (APC) for publication was fully covered by a sponsor. The sponsor had no role in the study design, data collection, analysis or interpretation of data, manuscript preparation, or the decision to publish the article.

Соответствие принципам этики

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования был одобрен Локальным комитетом по этике Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии (Протокол № 3, 2026 г.). До включения новорождённых в исследование от матерей всех участников было получено письменное информированное добровольное согласие.

Ethics approval

The study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology (Protocol No. 3, 2026). Written informed consent was obtained from the mothers of all newborns prior to their inclusion in the study.

Информированное согласие на публикацию

До публикации результатов исследования было получено письменное информированное согласие от матерей всех новорождённых на использование обезличенных клинических и молекулярно-генетических данных в научных целях и публикацию результатов исследования.

Consent for publication

Written informed consent was obtained from the mothers of all newborns for the use of anonymized clinical and molecular genetic data for scientific purposes and for the publication of the study results.

Заявление о доступности данных

Данные, подтверждающие результаты настоящего исследования, доступны у автора, ответственного за переписку, по обоснованному запросу. В связи с необходимостью соблюдения требований конфиденциальности и защиты персональных данных участников исследования общедоступное размещение исходных данных ограничено.

Data Availability Statement

The data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data are not publicly available due to privacy and confidentiality requirements related to the study participants.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю благодарность сотрудникам Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра охраны материнства и детства (Каракалпакский республиканский филиал) за содействие в организации исследования, сборе клинического материала и выполнении молекулярно-генетических исследований.

Acknowledgments

The authors express their sincere gratitude to the staff of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology and the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health (Karakalpakstan Republican Branch) for their assistance in organizing the study, collecting clinical material, and conducting the molecular genetic analyses.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного с проведением настоящего исследования и публикацией его результатов. Спонсор, оплативший расходы на публикацию статьи (APC), не принимал участия в разработке дизайна исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, подготовке рукописи и принятии решения о публикации статьи.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest related to this study or its publication. The sponsor who covered the article processing charge (APC) had no role in the study design, data collection, analysis or interpretation of the data, preparation of the manuscript, or the decision to publish the article.

Сокращения

ВПР	врождённые пороки развития
MTR	ген метионинсинтазы
RT-PCR	полимеразная цепная реакция в режиме реального времени
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота

SAM	S-аденозилметионин
HWE	равновесие Харди–Вайнберга
OR	отношение шансов
RR	относительный риск
CI	доверительный интервал
ROC	ROC-кривая
AUC	площадь под ROC-кривой
SP	специфичность
Ho	наблюдаемая гетерозиготность
He	ожидаемая гетерозиготность
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота

Литература

- [1] Bai Z., Zhang J., Zhang Z. et al. Global, regional, and national burden of congenital birth defects, 1990–2021: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *EClinicalMedicine*. 2024.
- [2] Lee K.S., Choi Y.J., Cho J., Lee H., Lee H., Park S.J. et al. Environmental and genetic risk factors of congenital anomalies: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Journal of Korean Medical Science*. 2021;36(28):e183. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e183>.
- [3] Moges N., Belay D.B., Gebeyehu N.A. et al. The effect of folic acid intake on congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2024;14.
- [4] Liu C., Liu C., Wang Q., Zhang Z. Supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021;303:463–471.
- [5] Raina J.K., Sharma M., Panjaliya R.K. Association of MTHFR and MS/MTR gene polymorphisms with congenital heart defects in North Indian population: a case-control study encompassing meta-analysis and trial sequential analysis. *BMC Pediatrics*. 2022;22:179. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03227-z>.
- [6] Liu W., Wang J., Chen L.J. Association between MTR A2756G polymorphism and susceptibility to congenital heart disease: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2022;17(7):e0270828. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270828>.
- [7] Liu Y., Zhong T., Song X., Zhang S., Sun M., Wei J., Shu J., Yang T., Wang T., Qin J. Association of MTR gene polymorphisms with the occurrence of non-syndromic congenital heart disease: a case-control study. *Scientific Reports*. 2023;13:9424. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36330-x>.
- [8] Almekkawi A.K., AlJardali M.W., Daadaa H.M. et al. Folate pathway gene single nucleotide polymorphisms and neural tube defects: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(10):1609. <https://doi.org/10.3390/jpm12101609>.
- [9] Karas Kuželički N., Doljak B. Congenital heart disease and genetic changes in folate/methionine cycles. *Genes*. 2024;15(7):872. <https://doi.org/10.3390/genes15070872>.
- [10] Viswanathan M., Urrutia R.P., Hudson K.N. et al. Folic acid supplementation to prevent neural tube defects: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2023;330(5):460–466. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.9864>.
- [11] Crider K.S., Qi Y.P., Devine O., Tinker S.C., Berry R.J. Folic acid and the prevention of birth defects: 30 years of opportunity and controversies. *Annual Review of Nutrition*. 2022;42:423–452.
- [12] Abate B.B., Sendek A., Wudu M. et al. Preconception folic acid and multivitamin supplementation for the prevention of neural tube defects: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2024.
- [13] Sun M., Chen Y., Li P. et al. Association analysis of maternal MTHFR gene polymorphisms and the occurrence of congenital heart disease in offspring. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021;21:272. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02117-z>.
- [14] Liu H., Ou J., Chen Y. et al. Association of maternal folate intake and offspring MTHFD1 and MTHFD2 gene polymorphisms with congenital heart disease. *Nutrients*. 2023;15(16):3502. <https://doi.org/10.3390/nu15163502>.
- [15] Nie X., Chen Y., Chen Y. et al. Assessment of evidence on reported non-genetic risk factors of congenital heart defects: an umbrella review. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2022;22:371. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04600-7>.
- [16] de la Fournière B., Dhombres F., Maurice P. et al. Prevention of neural tube defects by folic acid supplementation: a national population-based study. *Nutrients*. 2020;12(10):3170. <https://doi.org/10.3390/nu12103170>.
- [17] Liu H., Wang B., Zhang Y. et al. Maternal folic acid supplementation, genetic variants in folate metabolism and the risk of congenital heart disease in offspring: a case-control study. *Nutrients*. 2022;14.

- [18] Gulmukhamedov PB. Assessment of the role of the MTR gene polymorphic variant (A2756G) in the mechanisms underlying the development of congenital maxillofacial malformations. *Yangi O'zbekiston, Yangi Tadqiqotlar Jurnali*. 2026;5(2). Published June 17, 2026. In Russian.
- [19] Efremova OA. Investigation of the role of interlocus interactions between folate cycle genes and matrix metalloproteinase genes in the development of fetal growth restriction. *Research Results in Biomedicine*. 2022;8(1):36–55. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-3>. In Russian.
- [20] Strozenko LA, Ponomarev VS, Lobanov YuF, Dorokhov NA, Sukmanova IA, Shevchenko KI, Skudarnov EV, Sanina OO. Polymorphic variants of folate cycle genes as predictors of hyperhomocysteinemia. *Russian Pediatric Journal*. 2024;27(1):34–39. In Russian.
- [21] Gladkikh ES, Shcherbak VA. Current concepts of the effects of hyperhomocysteinemia on pregnant women and newborns. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2025;24(1):123–130. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2025.1.18>. In Russian.
- [22] Ivanov AM, Gilmanov AZh, Malyutina NN, Khovaeva YaB, Nenasheva OYu, Elkin GI, Sosnin DYU. Folate cycle gene polymorphisms as a risk factor for the development of hyperhomocysteinemia. *Health Risk Analysis*. 2020;(4):137–146. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.4.16>. In Russian.

Отказ от ответственности/Примечание издателя: Заявления, мнения и данные, содержащиеся во всех публикациях, принадлежат исключительно отдельным лицам. Авторы и участники, а Журнал и редакторы. Журнал и редакторы не несут ответственности за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу, возникшее в результате любых идей, методов, инструкций или продуктов, упомянутых в контенте.

Disclaimer of liability/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications belong exclusively to individuals. The authors and participants, and the Journal and the editors. The journal and the editors are not responsible for any damage caused to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products mentioned in the content.