

Локусы C677T и A1298C гена метилентетрагидрофолатредуктазы и риск развития дефектов нервной трубки в киргизской популяции

Алдашева Н.М.^{1,2}, Мамбетсадыкова Э.М.², Талайбекова Э.Т.¹, Боконбаева С.Дж.², Сушанло Х.М.², Исакова Ж.Т.¹

1 — НИИ молекулярной биологии и медицины
Кыргызская Республика, 720040 Бишкек, ул. Тоголок-Молдо, 3

2 — Кыргызско-Российский Славянский университет
Кыргызская Республика, 720000 Бишкек, ул. Киевская, д. 44

Цель. Изучить ассоциацию полиморфных локусов C677T и A1298C гена *MTHFR* с развитием дефектов нервной трубки (ДНТ) у детей киргизской национальности.

Методы. В исследование включены 76 детей и их матери. В основную группу вошли 30 детей с пороками невралной трубки, чаще всего в виде изолированной спинномозговой грыжи или в сочетании с другими врожденными пороками развития, а также их матери. 46 детей без ДНТ и их матери составили контрольную группу. Идентификация генотипов полиморфных локусов C677T и A1298C гена *MTHFR* проводилась методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ).

Результаты. При анализе распределения генотипов и аллелей полиморфизма A1298C гена *MTHFR* выявлено, что среди детей с ДНТ статистически значимо чаще встречались гетерозиготный генотип A1298C ($\chi^2=9,67$; $p=0,0079$) и аллель 1298C ($\chi^2=4,17$; $p=0,04$). При наличии генотипа A1298C риск развития ДНТ повышается в 4,71 раза ($OR=4,71$; $p=0,0079$), а при наличии аллеля 1298C – в 2,2 раза ($OR=2,20$; $p=0,04$). Полиморфный локус C677T гена *MTHFR* самостоятельно не был ассоциирован с ДНТ, однако гетерозиготность по двум полиморфным аллелям ассоциирована с ДНТ ($\chi^2=5,60$; $p=0,018$) и существенно повышает относительный риск развития ДНТ ($OR=9,75$; $p=0,018$).

Заключение. У детей киргизской национальности полиморфный локус A1298C гена *MTHFR* ассоциирован с развитием дефекта нервной трубки. Комбинированная гетерозиготность (C677T/A1298C) по обоим полиморфизмам является дополнительнымотягощающим фактором.

Ключевые слова: ген *MTHFR*, C677T, A1298C, ассоциация, дефект нервной трубки, киргизская популяция

Для цитирования: Алдашева Н.М., Мамбетсадыкова Э.М., Талайбекова Э.Т., Боконбаева С.Дж., Сушанло Х.М., Исакова Ж.Т. Локусы C677T и A1298C гена метилентетрагидрофолатредуктазы и риск развития дефектов нервной трубки в киргизской популяции. *Медицинская генетика* 2019; 18(9): 3-8.

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.09.3-8

Автор для корреспонденции: Исакова Жайнагуль Толоновна, e-mail: jainagul@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке департамента науки Министерства образования и науки Кыргызской Республики (№ госрегистрации 0007164 от 13 Марта 2015).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 18.09.2019

Loci C677T and A1298C of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of neural tube defects in the Kyrgyz population

Aldasheva N.M.^{1,2}, Mambetsadykova E. M.², Talaibekova E.T.¹, Bokonbaeva S. Zh.², Sushanlo Ch.M.², Isakova Zh.T.¹

1 — Institute of Molecular Biology and Medicine
Togolok-Moldo str, 3, Bishkek, 720040, Kyrgyz Republic;

2 — Kyrgyz-Russian Slavic University
Kievskiy str., 44, Bishkek 720000, Kyrgyz Republic

Aim. The aim of the study was to investigate whether polymorphisms C677T and A1298C of the *MTHFR* gene are associated with neural tube defects (NTDs) in the Kyrgyz population.

Methods. The study included 76 children and their mothers. The study group included 30 children and their mothers, where the child had a neural tube defect, most commonly in the form of an isolated spina bifida or in combination with congenital anomalies. Control group – 46 children without congenital malformations. C677T and A1298C polymorphisms analysis in the *MTHFR* gene were performed by PCR-RFLP method.

Results. The frequency of the heterozygous A1298C genotype ($\chi^2=9,67$; $p=0,0079$) and 1298C allele ($\chi^2=4,10$; $p=0,041$) of the *MTHFR* gene was higher in cases than in controls. Child with heterozygous A1298C genotype had a 4.71-fold ($OR=4,71$; $p=0,0079$) higher

risk of NTDs when compared with those who had the AA genotype. Child carriers of the 1298C allele had a 2,2-fold higher risk of NTDs ($OR=2,20$; $p=0,041$). C677T/A1298C genotypes are more frequent among cases than controls ($\chi^2=5,00$; $p=0,025$). We showed that the combinations of C677T/A1298C is strong association with NTDs ($\chi^2=5,60$; $p=0,018$). Subjects carriers of the combinations of C677T/A1298C genotypes had a significant 9,7-fold higher risk of NTDs ($OR=9,75$; $p=0,018$).

Conclusion. There is significant association between C677T and A1298C polymorphism in *MTHFR* gene and neural tube defects in the Kyrgyz population. An increased risk of neural tube defects associated with heterozygous A1298C genotype, 1298C allele and combinations of C677T/A1298C in *MTHFR* gene.

Keywords: *MTHFR* gene, C677T, A1298C, association, neural tube defects, Kyrgyz population

For citation: Aldasheva N.M., Mambetsadykova E. M., Talaibekova E.T., Bokonbaeva S. Zh., Sushanlo Ch.M., Isakova Zh.T. Loci C677T and A1298C of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of neural tube defects in the Kyrgyz population. *Medical genetics* 2019; 18(9): 3-8. [In Rus]
DOI: 10.25557/2073-7998.2019.09.3-8

Corresponding author. Isakova Zhainagul; e-mail: jainagul@mail.ru

Funding. The work was carried out with partial financial support of the Ministry of Education and Science of the Kyrgyz Republic (registration number 0007164; March 13, 2015).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 18.09.2019

Введение

Дефекты нервной трубки (ДНТ) — одна из наиболее распространенных врожденных аномалий, составляющая до трети от всех врожденных пороков развития (ВПР) [1–3]. Многочисленные исследования последних лет демонстрируют влияние нарушений обмена фолатов и метионинового цикла в патогенезе многих пороков развития, в том числе и ДНТ [3,4]. Фермент метилентетрагидрофолатредуктаза (*MTHFR*) играет ключевую роль в метаболизме фолатов. Существует ряд аллельных вариантов гена *MTHFR*, приводящих к тяжелой недостаточности фермента. Наибольшее практическое значение имеют два полиморфизма гена *MTHFR*: C677T (rs1801133) и A1298C (rs1801131) [5]. В ряде исследований было выявлено, что мутация 677T снижает активность фермента МТН-FR [4–6]. Выявлено, что у лиц, имеющих гомозиготный генотип ТТ, активность фермента *in vitro* снижена на 70%, а у гетерозигот — на 35% [4].

Полиморфизм A1298C гена *MTHFR* также снижает активность фермента, но в меньшей степени, чем C677T [5]. Индивидуумы, являющиеся компаундными гетерозиготами по аллелям 677T и 1298C (генотип 677СТ/1298АС), согласно некоторым исследованиям, имеют снижение активности фермента на 40–50% и биохимический профиль, схожий с профилем гомозигот по аллелю 677Т [4].

Большое число исследований посвящено взаимосвязи полиморфизма генов фолатного обмена с пороками развития плода, в частности, с дефектами нервной трубки [5–8]. Анализ ассоциации полиморфизмов A1298C и C677T гена *MTHFR* с ДНТ у детей киргизской национальности ранее не проводился. В связи

с этим, целью нашего исследования стало изучение роли полиморфизмов A1298C и C677T гена *MTHFR* и их комбинации как факторов риска ДНТ в киргизской популяции.

Методы

В исследование включены 76 детей и их матери. В основную группу вошли 30 детей с пороками нервной трубки, чаще всего в виде изолированной спинномозговой грыжи или в сочетании с другими врожденными пороками развития, и их матери. Контрольную группу составили 46 детей без ДНТ и их матери. Все пациенты, включенные в данное исследование, были лицами киргизской национальности.

Для генотипирования использовали образцы ДНК, выделенные из клеток венозной крови. ДНК выделялась с использованием набора Nucleon BACC3 («Amersham Pharmacia Biotech», Швеция). Идентификация генотипов полиморфизма C677T и A1298C гена *MTHFR* осуществлялась методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Для амплификации полиморфного локуса C677T использовали праймеры: прямой 5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA-3', обратный — 5'-AGGACGGTGCAGGTGAGAGTG-3'. Генотипы полиморфизма C677T гена *MTHFR* идентифицировали электрофоретически в 3% агарозном геле (рис.1).

Для амплификации локуса A1298C гена *MTHFR* использовали праймеры: прямой -5'-CTTCTACCTGAAGAGCAAGTC-3', обратный 5'-CATGTCCACAGCATGGAG-3'. После амплификации для расщепления ПЦР-продуктов использовали эндонуклеазу MboII (рис.2).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Graph Pad Prism v. 5.0. Об ассоциации генотипов и аллелей полиморфных локусов C677T и A1298C гена *MTHFR* с ДНТ судили по величине отношения шансов (odds ratio – OR). Рассчитывали 95% доверительный интервал (95% CI). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение генотипов и аллелей полиморфизмов C677T и A1298C гена *MTHFR* в исследуемой выборке детей и их матерей представлено в табл. 1 и 2. Сравнение частот генотипов и аллелей локуса C677T гена *MTHFR* в основной группе и группе контроля не выявило статистически значимой разницы ни у детей (табл. 1), ни у их родителей (табл. 2) ($p > 0,05$).

Однако, при анализе распределения генотипов и аллелей локуса A1298C гена *MTHFR* выявлено, что среди детей с ДНТ статистически значимо чаще встречались гетерозиготный генотип A1298C ($\chi^2 = 9,67$; $p = 0,0079$) и аллель 1298C ($\chi^2 = 4,17$; $p = 0,041$). При на-

личии генотипа A1298C риск развития ДНТ повышается в 4,71 раза ($OR = 4,71$; $p = 0,0079$), а при наличии аллеля 1298C – в 2,2 раза ($OR = 2,20$; $p = 0,041$) (табл. 1).

При анализе распределение генотипов и аллелей полиморфизма A1298C гена *MTHFR* выявлено, что среди матерей основной группы достоверно чаще встречался гетерозиготный генотип AC, а в контрольной группе – генотип AA ($\chi^2 = 6,95$; $p = 0,031$) (табл. 2). Гомозиготный редкий генотип CC полиморфизма A1298C был выявлен лишь у матери одного больного ребенка и не встретился ни в одном случае среди матерей контрольной группы. В связи с тем, что гомозиготный генотип CC встречается относительно редко (менее 5%), для проведения дальнейшего статистического анализа лица с наличием аллеля C были объединены в одну группу (AC+CC).

Также как у матерей, у детей основной группы достоверно чаще встречались генотипы AC+CC, а генотип AA – в контрольной группе ($\chi^2 = 9,67$; $p = 0,0079$). Аллель C у матерей ($\chi^2 = 4,70$, $p = 0,030$) и у детей ($\chi^2 = 4,17$, $p = 0,041$) достоверно чаще встречался в основной группе.

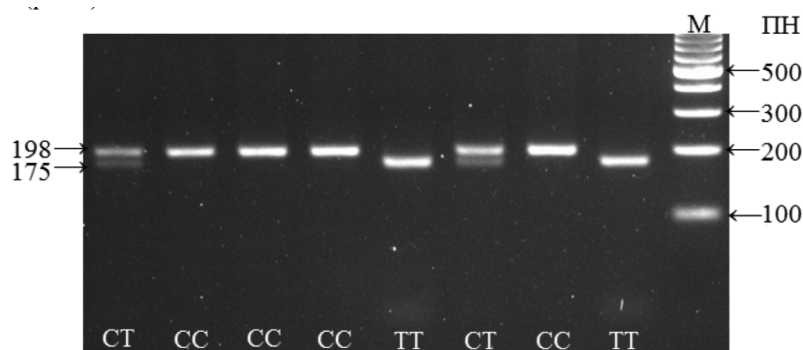


Рис. 1. Результаты анализа полиморфного локуса C677T гена *MTHFR*. Наличие фрагмента длиной 198 п.н. после обработки эндонуклеазой *HinfI* соответствует генотипу CC, двух фрагментов (176 и 23 п.н.) – генотипу TT и трех (198, 175 и 23 п.н.) – генотипу CT. Фрагмент ДНК длиной 23 п.н. не виден из-за низкого молекулярного веса и слабого окрашивания. М – ДНК-маркер молекулярных весов 100–1000 п. н.

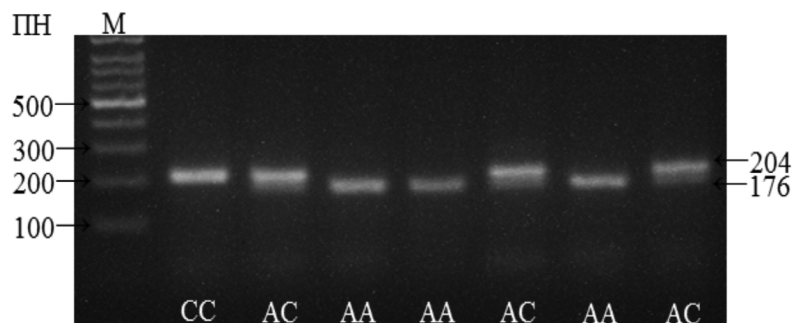


Рис. 2. Результаты анализа полиморфного локуса A1298C гена *MTHFR*. Генотип AA полиморфного локуса A1298C гена *MTHFR* представлен на электрофореграмме фрагментами размером 176, 30, 28 и 22 п.н., AC – 204, 176, 30, 28 и 22 п.н., CC – 204, 30 и 22 п.н. Фрагменты длиной 30, 28 и 22 п.н. не заметны из-за низкого молекулярного веса и слабого окрашивания. М – ДНК-маркер молекулярных весов 100–1000 п. н.

Таким образом, у детей с ДНТ по сравнению с контрольной группой статистически значимо чаще встречались гетерозиготный генотип АС и аллель С, что свидетельствует об ассоциации полиморфного локуса A1298C гена *MTHFR* с развитием ДНТ у детей киргизской национальности.

При анализе частоты комбинированных генотипов C677T/A1298C гена *MTHFR* среди всех обследованных детей выявлено 6 из 9 возможных сочетаний вариантов, а среди родителей — 8 (табл. 3, 4). Генотип ТТ/СС, содержащий 4 редких аллеля, не наблюдался ни среди детей, ни среди родителей обеих групп. Также не были выявлены у детей обеих групп генотипы СТ/СС и ТТ/АС, содержащие по 3 редких аллеля.

Между тем среди детей с ДНТ по сравнению с контрольной группой гетерозиготный генотип СТ/АС гена *MTHFR* встречался значительно чаще ($\chi^2=5,60$; $p=0,018$). При наличии данного генотипа вероятность развития ДНТ увеличивается существенно — в 9,7 раза (OR=9,75; $p=0,018$).

Обсуждение

Как известно, в основе нарушений функциональной активности гена *MTHFR* лежат его полиморфизмы, наибольшее практическое значение из которых имеют C677T и A1298C. Аллели 677T и 1298C гена *MTHFR* связаны с пониженной активностью фермента МТНФР,

Таблица 1

Распределение генотипов и аллелей полиморфных локусов C677T и A1298C гена *MTHFR* у детей с ДНТ и в контрольной группе

Локус	Аллели и генотипы	Дети с ДНТ, n=30 (%)	Здоровые дети, n=46 (%)	χ^2	p	OR	95% CI
C677T гена <i>MTHFR</i>	Аллель С	39 (65)	62 (67)	0,017	0,90	0,90	0,45-1,79
	Аллель Т	21 (35)	30 (33)			1,11	0,56-2,21
	СС	12 (40)	22 (48)	0,88	0,64	0,73	0,29-1,85
	СТ	15 (50)	18 (39)			1,56	0,61-3,94
	ТТ	3 (10)	6 (13)			1,18	0,26-5,26
A1298C гена <i>MTHFR</i>	Аллель А	41 (68)	76 (83)	4,17	0,041	0,45	0,21-0,98
	Аллель С	19 (32)	16 (17)			2,20	1,02-4,73
	АА	12 (40)	33 (72)	9,67	0,0079	0,26	0,1-0,69
	АС	17 (57)	10 (22)			4,71	1,72-12,88
	СС	1 (3)	3 (6)			0,49	0,05-4,99
	АС+СС	18 (60)	13 (28)	6,32	0,012	3,81	1,44-10,07

Таблица 2

Распределение генотипов и аллелей полиморфных локусов C677T и A1298C гена *MTHFR* у матерей детей с ДНТ и в контрольной группе

Локус	Аллели и генотипы	Матери детей с ДНТ, n=30 (%)	Матери детей здоровых, n=46 (%)	χ^2	p	OR	95% CI
C677T гена <i>MTHFR</i>	Аллель С	44 (73)	64 (70)	0,10	0,75	1,20	0,58-2,48
	Аллель Т	16 (27)	28 (30)			0,83	0,40-1,72
	СС	14 (47)	21 (46)	2,07	0,35	1,04	0,41-2,62
	СТ	16 (53)	22 (48)			1,25	0,50-3,13
	ТТ	0 (0)	3 (6)			0,20	0,01-4,09
A1298C гена <i>MTHFR</i>	Аллель А	42 (70)	79 (86)	4,70	0,030	0,38	0,17-0,86
	Аллель С	18 (30)	13 (14)			2,60	1,16-5,83
	АА	13 (43,3)	33 (72)	6,95	0,031	0,30	0,11-0,79
	АС	16 (53,3)	13 (28)			2,90	1,11-7,60
	СС	1 (3,3)	0 (0)			4,73	0,19-120,1
	АС+СС	17 (57)	13 (28)	5,00	0,025	3,22	1,26-8,73

что приводит к легкой гипергомоцистеинемии и нарушению процессов метилирования ДНК, которые могут вызвать развитие врожденных аномалий [9,10]. На функциональные проявления полиморфизмов C677T и A1298C могут оказывать влияние различные факторы — этногеографические особенности, окружающая среда, характер питания, образ жизни и многие другие [9]. В связи с этим становятся понятными столь неоднозначные результаты исследований, проводимых в разных странах. Отсутствие ассоциативной связи полиморфизма C677T с риском развития ДНТ в наших исследованиях совпадает с данными других авторов [11, 12], хотя имеются работы с противоположным результатом [6, 13, 14]. Полиморфизм A1298C изучен в меньшей степени в отношении риска развития ВПР, в том числе и ДНТ. В нашем исследовании была выявлена достоверная ассоциативная связь между генотипом A1298C и ри-

ском развития ДНТ, что совпадает с исследованиями, проведенными в казахской и турецкой популяциях [11, 13]. Согласно нашим исследованиям, в группе детей с ДНТ гораздо чаще, чем в контрольной группе встречался гетерозиготный генотип C677T/A1298C гена *MTHFR* ($\chi^2=5,60$; $p=0,018$), риск развития ДНТ у этих детей был в 9,7 раза выше, чем у обладателей других генотипов.

Ранее было показано, что у лиц с комбинированной гетерозиготностью гена *MTHFR* активность фермента *MTHFR* снижается как у гомозигот 677TT [15]. При этом уровень гомоцистеина у этих лиц выше, чем у лиц, имеющих гетерозиготность либо только по C677T, либо только по A1298C [4]. Более частое обнаружение генотипа C677T/A1298C в основной группе детей согласуется с этим положением. Генотип T677T/C1298C, содержащий 4 мутантных аллеля, не наблюдался ни среди детей, ни среди родителей обеих групп.

Таблица 3

Распределение комбинированных генотипов полиморфизмов C677T и A1298C гена *MTHFR* у детей с ДНТ и в контрольной группе

Комбинация генотипов C677T и A1298C гена <i>MTHFR</i>	Дети с ДНТ, n=30 (%)	Здоровые дети, n=46 (%)	χ^2	p	OR	95% CI
C677C/A1298A	3 (0,10)	13 (0,28)	-	-	Ref.	
C677C/A1298C	8 (0,27)	6 (0,13)	3,23	0,072	5,79	1,12-29,86
C677C/C1298C	1 (0,03)	3 (0,06)	0,17	0,67	1,44	0,11-19,23
C677T/A1298A	6 (0,20)	14 (0,30)	0,15	0,70	1,86	0,38-9,00
C677T/A1298C	9 (0,30)	4 (0,09)	5,60	0,018	9,75	1,74-54,55
C677T/C1298C	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-	-
T677T/A1298A	3 (0,10)	6 (0,13)	0,11	0,74	2,17	0,33-14,06
T677T/A1298C	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-	-
T677T/C1298C	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-	-

Таблица 4

Распределение комбинированных генотипов полиморфизмов C677T, A1298C гена *MTHFR* у матерей детей с ДНТ и в контрольной группе

Комбинация генотипов C677T и A1298C гена <i>MTHFR</i>	Матери детей с ДНТ, n=30 (%)	Матери здоровых детей, n=46 (%)	χ^2	p	OR	95% CI
C677C/A1298A	6 (0,20)	16 (0,35)	-	-	Ref.	
C677C/A1298C	8 (0,27)	5 (0,11)	2,70	0,10	4,27	0,99-18,36
C677C/C1298C	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-	-
C677T/A1298A	7 (0,23)	15 (0,33)	0,01	1,00	1,24	0,34-4,56
C677T/A1298C	8 (0,27)	7 (0,15)	1,59	0,21	3,05	0,77-12,14
C677T/C1298C	1 (0,03)	0 (0,00)	-	-	-	-
T677T/A1298A	0 (0,00)	2 (0,04)	-	-	-	-
T677T/A1298C	0 (0,00)	1 (0,02)	-	-	-	-
T677T/C1298C	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-	-

Генотипы C677T/C1298C и T677T/A1298C, содержащие по 3 редких аллеля, не были выявлены в контрольной и основной группах детей. Наши данные подтверждают гипотезу Isotalo F.A. и соавт. [15], что комбинация редких полиморфных аллелей значительно чаще вызывает тяжелые повреждения или гибель плода.

Таким образом, результаты нашего исследования выявили, что полиморфизм A1298C гена *MTHFR* является фактором риска развития ДНТ в киргизской популяции. Полиморфный локус C677T гена *MTHFR* самостоятельно не был ассоциирован с ДНТ, однако гетерозиготы по двум полиморфным аллелям гена *MTHFR* имеют повышенный относительный риск ДНТ ($\chi^2=5,60$; $p=0,018$). Таким образом, комбинированная гетерозиготность (C677T/A1298C) гена *MTHFR* по обоим полиморфизмам является дополнительным отягощающим фактором риска развития ДНТ. Это диктует необходимость продолжить исследования в этом направлении.

Список литературы

1. Penchaszadeh V.B. Preventing congenital anomalies in developing countries. *Community Genet.* 2002; Vol. 5: 61-69.
2. Андреева Л.П., Кулешов Н.П., Мутвин Г.Р. и др. Наследственные и врожденные болезни: вклад в детскую заболеваемость и инвалидность, подходы к профилактике. *Педиатрия* 2007; Т.86. (3): 8-14.
3. Yaliwal L.V., Desai R.M. Methylenetetrahydrofolate reductase mutations, a genetic cause for familial recurrent neural tube defects. *Indian J Hum Genet* 2012; (Vol.18): 122-124.
4. Botto L.D., Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Variants and Congenital Anomalies: A HuGE Review. *Am J Epidemiol* 2000; Vol 151, No. 9: 862-877.
5. Harisha P.N., Devi B.I., Christopher R. et al. Impact of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism on neural tube defects. *Neurosurgery Pediatrics* 2010; Vol. 6 (4): 364-367.
6. Martinez C.A., Northrup H., Lin J.I. et al. Genetic association study of putative functional single nucleotide polymorphisms of genes in folate metabolism and spina bifida. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; V.201(394): 311-391.
7. Kondo A., Fukuda H., Matsuo T. et al. C677T mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene and neural tube defects: should Japanese women undergo gene screening before pregnancy? *Congenital Anomalies* 2014; Vol. 54: 30-34.
8. Zhang T., Lou J., Zhong R. et al. Genetic variants in the folate pathway and the risk of neural tube defects: a meta-analysis of the published literature. *PLoS One* 2013; 8. e59570.
9. Binia A., Contreras A.V., Canizales-Quinteros S. et al. Geographical and ethnic distribution of single nucleotide polymorphisms within genes of the folate/homocysteine pathway metabolism. *Genes Nutr* 2014; (9): 421. doi: 10.1007/s12263-014-0421-7.
10. Harisha P.N., Devi B.I., Christopher R. et al. Impact of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism on neural tube defects. *Neurosurgery Pediatrics* 2010; Vol. 6 (4): 364-367.
11. Boduroglu K., Alikasifoglu M., Anar B. et al. Association of the 677C→T mutation on the methylenetetrahydro folate reductase gene in Turkish patients with neural tube defects. *J Child Neurol* 1999; (14): 159-161.
12. Pangilinan F., Molloy A.M., Mills J.L., et al. Evaluation of common genetic variants in 82 candidate genes as risk factors for neural tube defects. *BMC Med Genet* 2012; 13:62. DOI: 10.1186/1471-2350-13-62
13. Махмутова Ж.С. Полиморфизм гена метилентетрагидрофолат-редуктазы при открытых дефектах нервной трубки в популяции казахов. *Медицинская генетика* 2007; Т.6, №12 (66): 39-41.
14. Yan L., Zhao L., Long Y., Zou P., Ji G. et al. Association of the Maternal MTHFR C677T Polymorphism with Susceptibility to Neural Tube Defects in Offsprings: Evidence from 25 Case-Control Studies. *PLoS ONE* 7. 2012; (10): e41689. doi:10.1371/journal.pone.0041689
15. Isotalo F.A., Wells G.A., Donnelly J.G. Neonatal and Fetal Methylenetetrahydrofolate Reductase Genetic Polymorphisms: An Examination of C677T and A1298C Mutations. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; Vol.67: 986-990.

References

1. Penchaszadeh V.B. Preventing congenital anomalies in developing countries. *Community Genet.* 2002; Vol. 5: 61-69.
2. Andreeva L.P., Kuleshov N.P., Mutovin G.R. et al. dr. Nasledstvennye i vrozhdennye bolezni: vklad v detskuyu zaboлеваemost' i invalidnost', podhody k profilaktike [Hereditary and congenital diseases: a contribution to childhood morbidity and disability, approaches to prevention]. *Pediatrya* [Pediatrics] 2007; T.86. (3): 8-14. (In Russ.)
3. Yaliwal L.V., Desai R.M. Methylenetetrahydrofolate reductase mutations, a genetic cause for familial recurrent neural tube defects. *Indian J Hum Genet* 2012; (Vol.18): 122-124.
4. Botto L.D., Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Variants and Congenital Anomalies: A HuGE Review. *Am J Epidemiol* 2000; Vol 151, No. 9: 862-877.
5. Harisha P.N., Devi B.I., Christopher R. et al. Impact of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism on neural tube defects. *Neurosurgery Pediatrics* 2010; Vol. 6 (4): 364-367.
6. Martinez C.A., Northrup H., Lin J.I. et al. Genetic association study of putative functional single nucleotide polymorphisms of genes in folate metabolism and spina bifida. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; V.201(394): 311-391.
7. Kondo A., Fukuda H., Matsuo T. et al. C677T mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene and neural tube defects: should Japanese women undergo gene screening before pregnancy? *Congenital Anomalies* 2014; Vol. 54: 30-34.
8. Zhang T., Lou J., Zhong R. et al. Genetic variants in the folate pathway and the risk of neural tube defects: a meta-analysis of the published literature. *PLoS One* 2013; 8. e59570.
9. Binia A., Contreras A.V., Canizales-Quinteros S. et al. Geographical and ethnic distribution of single nucleotide polymorphisms within genes of the folate/homocysteine pathway metabolism. *Genes Nutr* 2014; (9): 421. doi: 10.1007/s12263-014-0421-7.
10. Harisha P.N., Devi B.I., Christopher R. et al. Impact of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism on neural tube defects. *Neurosurgery Pediatrics* 2010; Vol. 6 (4): 364-367.
11. Boduroglu K., Alikasifoglu M., Anar B. et al. Association of the 677C→T mutation on the methylenetetrahydro folate reductase gene in Turkish patients with neural tube defects. *J Child Neurol* 1999; (14): 159-161.
12. Pangilinan F., Molloy A.M., Mills J.L., et al. Evaluation of common genetic variants in 82 candidate genes as risk factors for neural tube defects. *BMC Med Genet* 2012; 13:62. DOI: 10.1186/1471-2350-13-62
13. Mahmutova ZH.S. Polimorfizm gena metilentetragidrolat-reduktazy pri otkrytykh defektah nevral'noj trubki v populyacii kazahov [The polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene at an open neural tube defects in Kazakh population]. *Meditinskaya genetika* [Medical Genetics] 2007; Т.6, №12 (66): 39-41. (In Russ.)
14. Yan L., Zhao L., Long Y., Zou P., Ji G. et al. Association of the Maternal MTHFR C677T Polymorphism with Susceptibility to Neural Tube Defects in Offsprings: Evidence from 25 Case-Control Studies. *PLoS ONE* 7. 2012; (10): e41689. doi:10.1371/journal.pone.0041689
15. Isotalo F.A., Wells G.A., Donnelly J.G. Neonatal and Fetal Methylenetetrahydrofolate Reductase Genetic Polymorphisms: An Examination of C677T and A1298C Mutations. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; Vol.67: 986-990.