



UOT: 575.1/.2:599.89

<https://doi.org/10.59849/2409-4838.2024.4.70>

## AZƏRBAYCAN POPULYASIYASINDA AUTİZM SPEKTR POZUNTUSU OLAN UŞAQLARDA OXTR RS 2254298 GEN POLİMORFİZMİNİN TƏDQIQI

Zeynəb Müşfiq qızı Müseyibli<sup>1\*</sup>, İkrəm Rüstəmov<sup>2</sup>, Narınc Məsud qızı Rüstəmov<sup>3</sup>,  
Gülər Əli qızı İbrahimova<sup>1</sup>, Şəlalə Namiq qızı Abdurəhimli<sup>1</sup>,  
Sevda Maşallah qızı Babayeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Genetik Ehtiyatlar İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

<sup>2</sup>Nəfəs Psixonevroloji Mərkəzi, Bakı, Azərbaycan

<sup>3</sup>Narınc Psixologiya Mərkəzi, Bakı, Azərbaycan

\*zeyneb.mamedova95@mail.ru

*Autizm spektri pozuntusu (ASP) uşaqlarda müşahidə olunan çoxsaylı inkişaf pozuntuları arasında ən aktual problemlərdən biri olub, həm genetik, həm də ekoloji amillərin təsiri nəticəsində meydana çıxır. Tədqiqat işində 51 azərbaycanlı uşaqdan (30 ASP diaqnozlu uşaq və 21 nəzarət qrupu) ibarət qrupda OXTR (rs2254298) geninin polimorfizmi və bu polimorfizmlə autizm riski arasındakı əlaqə təhlil edilmişdir. Tək nukleotid polimorfizmi (TNP) PZR-RFLP metodu ilə genotipləşdirilmişdir. Nəticələrin təhlili göstərmişdir ki, autizmlə uşaqlarda AA, AG və GG genotip tezlikləri müvafiq olaraq, 3,33%, 13,33% və 83,33%, nəzarət qrupunda isə 9,52%, 14,29% və 76,19 %, təşkil etmişdir. Statistik təhlillər nəticəsində genotiplərlə autizm riski arasında assosiasiya qeyd alınmamışdır ( $p = 0.6404$ ). ASP-li və nəzarət qrupunda A və G allellərinin rastgəlmə tezliyi müvafiq olaraq, 10%, 90% və 16,67%, 88,10% təşkil etmişdir. Statistik analizlərlə tədqiq edilən populyasiyada OXTR (rs2254298) gen polimorfizmi və autizm riski arasında statistik əhəmiyyəti assosiasiya aşkar olunmamışdır ( $p = 0.3228$ ).*

**Açar sözlər:** ASP, gen, polimorfizm, OXTR, PZR-RFLP

### GİRİŞ

Autizm spektr pozuntusu (ASP) neyronal pozuntuların kombinasiyasından ibarət bir inkişaf pozuntusudur [32]. Xəstəlik özünü inkişaf ləngiməsi, sosial və ünsiyyət sferasında çatışmazlıqların olması ilə göstərir [36]. ASP-nin təbiəti mürəkkəb olduğundan onun dəqiq səbəbi və müalicə metodikası məlum deyildir [16].

Son illərdə autizmin yayılma tezliyi sürətlə artmaqdadır. Xəstəliklərə Nəzarət Mərkəzinin 2021-ci il hesabatına əsasən 2018-ci ildə ABŞ-da autizmin yayılma nisbəti hər 44 uşağa bir nəfər təşkil etmişdir. Üstəlik bu artım tendensiyası təkcə ABŞ üçün deyil, bütün dünya üçün də ümumi bir haldır. Mövcud nəzəriyyələrə görə, bu hal autizmin artması ilə deyil, autizmlə bağlı məlumatlılığın və diaqnostikanın təkmilləşməsi ilə əlaqəlidir. 2019-cu ilin statistikasına əsasən Azərbaycanda hər 100000 uşağın 374,48 nəfərində autizm müşahidə olunur [41]. Qeyri-hökumət təşkilatlarının apardığı araşdırmaya görə hal-hazırda ölkəmizdə 6 min nəfərə yaxın autizmlə fərd mövcuddur [40].

Son yarım əsrdə autizm spektr pozuntusunda etioloji amillərlə əlaqəli müxtəlif konseptual modellər təklif edilmişdir. Aparılan bütün araşdırmalar ASP-nin etiologiyasının mürəkkəb, heterogen və mutlifaktorial olduğunu təsdiq edir [3].

Tədqiqatlar göstərmişdir ki, autizmin irsiliyi 55-80% təşkil edir [11]. Bu fakt autizm etiologiyasında genlərin böyük rol oynadığını göstərir [35]. Populyasiya və autizmlə ailələr üzərində tam genom sekvenslənməsi nəticəsində bir sıra namizəd genlər müəyyən edilmişdir. [27]. Namizəd genlər mərkəzi sinir sistemində neyrotransmitterləri və neyromodulyatorları kodlayan genləri əhatə edir. Bunların arasında xüsusi əhəmiyyət kəsb edən oksitosin (OT) və oksitosin reseptorunu (OXTR) kodlayan gendir. Autizm diaqnozu qoyulmuş şəxslərin plazmalarında oksitosin səviyyəsinin normadan aşağı olması OT sisteminin autizmin patogenezinə xüsusi rol oynadığını göstərir [1,



2, 13], Heyvanlar üzərində aparılmış tədqiqatlar göstərmişdir ki, oksitosin və vazopresin siçanların sosial davranışlarında, xüsusilə də cütləşmənin tənzimlənməsində köməkçi rol oynayır [17]. Bundan əlavə, oksitosin insanlar arasında inamı artırır, göz təması, empatiya və insan sosial davranışının digər aspektlərini yaxşılaşdırır [14, 22].

Aparılmış klinik tədqiqatlarda ekzogen OT müalicəsi ASP-li insanlar arasında pozulmuş sosial fəaliyyəti normallaşıdırabilmişdir. Belə ki, yetkin ASP xəstələrində venadaxili OT infuziyasından sonra təkrarlanan davranışlarda azalma [19] və affektiv nitq (duyğusal nitq) anlama qabiliyyətində artma müşahidə olunmuşdur [18]. ASP olan oğlan uşaqlarında intranazal (burundaxili) OT tətbiqindən sonra isə göz bölgələrindəki duyğusal tanımada yaxşılaşma olduğu bildirilmişdir [15].

Oksitosin müxtəlif neyrotransmitter funksiyalarını fərqli beyin bölgələrində lokallaşdırılmış xüsusi OT reseptorları (OXTR) vasitəsilə həyata keçirir [4]. Reseptoru kodlayan OXTR geni ASP üçün potensial namizəd genlər sırasındadır. İnsan OXTR genindəki genetik dəyişkənliklərin ASD-də sosial çatışmazlıqlarla əlaqəsi bir sıra tədqiqatlarda öz əksini tapmışdır [7, 26].

OXTR geni 3p25 xromosomunda yerləşir. Genin ölçüsü 17 kb olmaqla dörd ekzon və üç introndan ibarətdir [20]. Bu gen 7 transmembran domeninin daxil olduğu sinif 1 G zülalı ilə əlaqəli reseptor zülalına məxsus proteini (OXTR-389 amin turşusu) kodlayır. Oksitosin reseptoru sosial davranışda rol oynayan beyin bölgələrində daha çoxdur. Bura qoxu soğanağı, pramidşəkilli korteks, amigdala və lateral septum daxildir. [10]

Genom boyu assosiasiya tədqiqatları [24, 30] OXTR genindəki polimorfizmlərin insanın sosial idrakına və bağlılığına təsirini araşdırmaqla [6, 38] bu genin ASP üçün namizəd gen olduğunu təsdiqləmişdir [7, 25].

Tədqiqat işinin məqsədi Azərbaycan populyasiyasında OXTR (rs 2254298) gen polimorfizmi ilə autizm riski arasındakı əlaqəni öyrənməkdir. Tədqiqatımızda SNP rs2254298-in seçilməsinin əsas səbəbi onun xüsusi funksiyası və etnik cəhətdən fərqli populyasiyalarda fərqli nəticələrin müşahidə olunmasıdır.

## MATERIAL VƏ METODLAR

Tədqiqat işinə “Nəfəs” psixonevroloji mərkəzində və Narınc psixoloji mərkəzində müalicə alan autizm spektr pozuntusu diaqnozu qoyulmuş 30 uşaq daxil edilmişdir. Nəzarət qrupu üçün isə özündə və nəsil ağacında heç bir psixoloji xəstəlik müşahidə olunmayan 21 nəfər sağlam uşaq tədqiqata cəlb olunmuşdur. ASP diaqnozlu uşaqlardan və nəzarət qruplarından yanaqdan yaxma nümunələri götürülərək Genetik Ehtiyatlar İnstitutunun Molekulyar genetik və genomika şöbəsi, İnsan Genetikası Laboratoriyasında DNT ekstraksiyası həyata keçirilmişdir [12]. Alınan DNT-lərin kəmiyyət və keyfiyyət göstəriciləri nanodrop (Thermo Scientific, 2000) cihazında ölçülmüşdür. Tədqiqat işində *OXTR* geninin rs2254298 polimorfizmi üçün 5'-TGAAAGCAGAGGTTGTGTGGA-CAGG-3'(düzünə) və 5'-AACGCCACCCCAGTTTCTTC-3' (əksinə) praymerlərindən istifadə edilməklə PZR reaksiyaları qoyulmuşdur. Amplifikasiya məhlulu 20 µl həcmində olmaqla aşağıdakı tərkibdə olmuşdur: 2µl (20-50 ng) şablon DNT, 2 µl 10X buffer [10 mM Tris-HCl pH 8.0, 50 mM KCl], 2 µl 25 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.2 µl 10mM dNTP qarışığı, 0.5 µl 100 µM praymer və 0.2 µl 5 U/µl Taq polimeraza fermenti. PZR reaksiyası ilkin denaturasiya (95 °C-də 5 dəqiqə), 35 tsikl (95 °C-də 30 saniyə, 62 °C-də 1 dəqiqə, 72°C-də 2 dəqiqə) və son elonqasiya (72°C-də 5 dəqiqə) mərhələlərindən ibarət olmuşdur. Alınmış PZR amplikonları 307 bp uzunluğunda olub, BsrI restriksiya enzimi (New England Biolabs) vasitəsilə PZR-RFLP üsulu ilə işlənmiş (inkubasiya 65 °C-dir) və nəticələr 3%-li aqaroz gel üzərində təhlil edilmişdir. DNT fraqmentlərinin restriksiya enzimi ilə kəsilməsi nəticəsində G alleli (164 nc, 101 nc, 34 nc və 8 nc) A allelindən (164 nc, 135 nc və 8 nc) fərqləndirilə bilinmişdir. Öldə edilmiş nəticələr statistik metodlarla test edilmiş, hər iki qrupda allel və genotip tezlikləri hesablanmışdır. Statistik təhlillər MedCalc 12.1 versiyası [42] ilə həyata keçirilmişdir. Autizmlə və nəzarət qrupunda *OXTR* polimorfizminin genotip tezlikləri  $\chi^2$  testi ilə təhlil edilmişdir. Nəticələr statistik olaraq  $p \leq 0.05$  olduqda əhəmiyyətli hesab edilmişdir.

## NƏTİCƏLƏR VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

Aparılan çoxsaylı tədqiqatlarla OXTR genində 30-dan çox polimorfizm aşkarlanmış, ailə və populyasiya əsaslı təhlillərlə bu polimorfizmlərdən bəzilərinin ASP ilə əlaqəli olduğu təyin edilmişdir [23]. Hazırda 3-cü introndakı rs2254298 tək nukleotid polimorfizmi oksitosinergik [31], xüsusilə də sosial fəaliyyətdəki [8], [6], [34], [38] fərqləri izah etmək üçün prespektivli namizəd gen kimi müəyyən edilmişdir. Müqayisəli genomika insanın təkamülü ərzində OXTR genində bir nöqtədə guaninin (G) nukleotidinin adeninlə (A) əvəz olunduğu bir mutasiyanın olduğunu göstərmişdir.

Cari tədqiqatda, Azərbaycanda ilk dəfə olaraq autizmlə bağlı genetik təhlil aparılmış və OXTR geninin 3-cü intronunda yerləşən rs2254298 TNP markeri üçün assosiasiya analizi həyata keçirilmişdir. Tədqiqatımızda autizm diaqnozlu insan qrupunun 76.67%-ni kişilər, 23.33%-ni qadınlar, nəzarət qrupunun isə 42.86%-ni kişi, 57.14%-ni isə qadınlar təşkil etmişdir. Xəstələrin ortalama yaşı 2,5-17, nəzarət qrupunu təşkil edən insanların ortalama yaşı isə 1,8-18 arasında dəyişmişdir (Cədvəl 1).

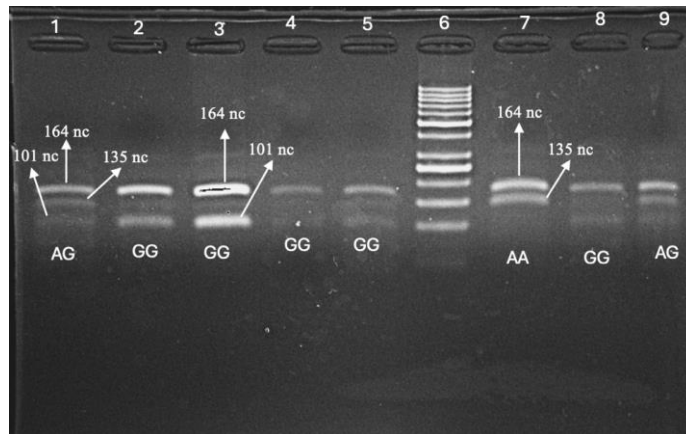
**Cədvəl 1.**

ASP və Nəzarət qrupunun demoqrafik göstəriciləri

Tədqiqat iştirakçıları	Cins (n)		Ortalama yaş
	Kişi (n)	Qadın (n)	
Autizm (n=30)	23 (76.67%)	7 (23.33%)	2,5-17 (4.9933 ±1.074)
Nəzarət (n=21)	9 (42.86%)	12 (57.14%)	1,8-18 (6.019 ±1.987)

ASP-li uşaqlar və nəzarət qrupları arasında müşahidə olunan polimorfizmi müəyyən etmək üçün  $\chi^2$  testindən istifadə olunmuşdur. Analiz nəticəsində nəzarət və ASP-li qrupda rs2254298 üzrə allel və genotip tezlikləri arasında statistik əhəmiyyətli fərqin olmadığı ( $p > 0.05$ ) müəyyən edilmişdir.

DNT fraqmentlərinin BsrI restriksiya enzimi ilə kəsilməsi nəticəsində A/A genotipi üçün 164 nc, 135 nc və 8 nc, G/A genotipi üçün 164 nc, 135 nc və 101 nc, G/G genotipi üçün isə 164 nc və 101 nc uzunluqlu fraqmentlər müşahidə olunmuşdur (şəkil 1).



**Şəkil 1.** OXTR rs2254298 polimorfizminin aqaroz-gel elektroforez görüntüsü. 1,9- heteroziqot AG genotipi, 2,3,4,5,8- homoziqot GG genotipi, 6 - Ladder (50 nc), 7 – Homoziqot AA genotipi



Tədqiq olunan ASP-li uşaqlar və nəzarət qrupunda müşahidə edilən allel və genotip tezlikləri Cədvəl 2-də təqdim olunmuşdur.

**Cədvəl 2.**

ASP-li uşaqlar və nəzarət qrupunda müşahidə olunan allel və genotip tezlikləri

	Autizm (n=30)	Nəzarət (n=21)	$\chi^2$	df	p
<b>Allellər (G → A)</b>					
G	54 (90 %)	35 (88.10%)	0.9777	1	0.3228
A	6 (10 %)	7 (16.67%)			
<b>Genotiplər (G → A)</b>					
GG	25 (83.33%)	16 (76.19%)	0.8913	2	0.6404
AG	4 (13.33%)	3 (14.29%)			
AA	1 (3.33%)	2 (9.52%)			

Nəticələrin təhlili göstərmişdir ki, autizmlı uşaqlarda AA, AG və GG genotip tezlikləri müvafiq olaraq, 3,33%, 13,33% və 83,33%, nəzarət qrupunda isə 9,52%, 14,29% və 76,19% təşkil etmişdir. Tədqiqatımızda statistik təhlillər nəticəsində genotiplərlə autizm riski arasında assosiasiya qeydə alınmamışdır ( $p = 0.6404$ ).

Qeyd edildiyi kimi, *OXTR* (*rs2254298*) polimorfizmi və lokus üzrə genotip tezlikləri fərqli populyasiyalarda fərqli nəticələr vermişdir. Müxtəlif ölkələrdən olan tədqiqat nəticələrinin təhlili göstərir ki, Avropa populyasiyasında fərdlərin böyük əksəriyyəti *OXTR* (*rs2254298*) lokusunda G allelinə görə homoziqot olduğu halda, Asiya populyasiyasında GG genotipinin tezliyi AA və AG genotiplərinin tezlikləri ilə müqayisədə 40-50% ətrafındadır [5]. Banqladеш populyasiyası üzərində aparılmış digər bir tədqiqatda *OXTR* (*rs53576*, *rs2254298*, *rs2228485* və *rs237911*) gen polimorfizmləri ilə ASP-nin inkişafı arasında əlaqə araşdırılmış və tədqiqat nəticəsində *OXTR* (*rs2254298*, *rs2228485* və *rs237911*) gen variantları ilə ASP arasında statistik əhəmiyyətli əlaqə aşkarlanmamışdır [29].

Cari tədqiqatda autizmlı uşaqlarda A və G allellərinin rastgəlmə tezliyi müvafiq olaraq, 10% və 90% olmuş, nəzarət qrupunda isə bu göstərici 16,67% və 88,10% təşkil etmişdir. Nəticələrin statistik analizi nəticəsində tədqiq etdiyimiz populyasiyada *OXTR* (*rs2254298*) gen polimorfizmi ilə autizm riskinin artması arasında statistik əhəmiyyəti assosiasiya aşkar olunmamışdır ( $p = 0.3228$ ). Bunun əksinə, Wu və əməkdaşları Çin [39], Liu və əməkdaşları isə Yaponiya populyasiyasında [28] *OXTR* (*rs2254298*) lokusunun A allelinin ASP ilə əlaqəli olduğunu aşkarlamışlar. Lakin Jacob və əməkdaşları [21] müəyyən etmişdir ki, G alleli Qafqaz populyasiyasında risk allelidir. Şimali Avropadan olan qafqazlılar üzərində aparılan bir araşdırmada Asperger sindromu ilə *rs2254298*-in də daxil olduğu birdən çox haplotip arasında əlaqə olduğu bildirilmiş, lakin *rs2254298*-in tək başına Asperger sindromu ilə əlaqəsi aşkarlanmamışdır [9]. İsveçrə qafqazlılarında isə 5 ilə 17 yaş arasında olan şəxslər üzərində aparılan bir tədqiqat *rs2254298* ilə ASP arasında əlaqənin olmadığını təsdiqləmişdir [33]. Oxşar nəticə yüksək dərəcədə autizm müşahidə edilən bir probandın olduğu 100 Alman ailəsində 22 TNP ilə aparılan ailə əsaslı tək markerli və haplotip əlaqə araşdırmasında da qeydə alınmışdır [37].





## YEKUN NƏTİCƏ

Beləliklə, Azərbaycan populyasiyasında 51 nümunədən ibarət xəstə-nəzarət qrupunda OXTR geninin rs2254298 polimorfizminin tədqiqi nəticəsində qruplar arasında genotip və allel tezliyinə görə statistik əhəmiyyətli asılılıq aşkar olunmamışdır. Müxtəlif populyasiyalarda OXTR geninin rs2254298 polimorfizmi üzrə müşahidə olunan fərqli nəticələr nümunə sayındakı fərqlər, həmçinin digər genetik və ətraf mühit amillərinin təsiri ilə bağlı ola bilər. Tədqiqatımızda nümunə sayının azlığı əsas məhdudlaşdırıcı amil kimi qiymətləndirilə bilər. Odur ki, OXTR geninin ASP-də rolunu təsdiqləmək üçün əlavə tədqiqatlara ehtiyac vardır.

## ƏDƏBİYYAT

1. Al-Ayadhi, L.Y. Altered oxytocin and vasopressin levels in autistic children in Central Saudi Arabia // *Neurosciences (Riyadh)*, – 2005, 10, – p. 47-50.
2. Andari, E. Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders / E. Andari, J.R. Duhamel, T. Zalla [et al] // *Proc Natl Acad Sci*, – 2010, 107, – p. 4389-4394.
3. Betancur, C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting // *Brain Research*, – 2011, 1380, – p. 42-77.
4. Breton, C., Zingg, H.H. Expression and region-specific regulation of the oxytocin receptor gene in rat brain // *Endocrinology*, – 1997, 138, – p.1857-1862.
5. Chelala, C., Khan A., Lemoine, N. R. SNPnexus: a web database for functional annotation of newly discovered and public domain single nucleotide polymorphisms // *Bioinformatics*, – 2009, 25, – p. 655-661.
6. Chen, F. S. Oxytocin Receptor (OXTR) polymorphisms and attachment in human infants / M. E Barth, S. L Johnson [et al] // *C Front. Psychol*, – 2011, 2, – p.200.
7. Choleris, E. Microparticle-based delivery of oxytocin receptor antisense DNA in the medial amygdala blocks social recognition in female mice / E. Choleris, S. R.Little, J. A. Mong [et al] // *Proc. Natl. Acad. Sci*, – 2007, 104, – p. 4670-4675.
8. Costa, B. Oxytocin receptor polymorphisms and adult attachment style in patients with depression/ B.Costa, S.Pini, P.Gabelloni [et al] // *Psychoneuroendocrinology*, – 2009, 34, – p.1506-1514.
9. Di Napoli A. Genetic variation in the oxytocin receptor (OXTR) gene is associated with Asperger Syndrome / A.Di Napoli, V.Warrier, S., Baron-Cohen [et al] // *Mol. Autism*, – 2014, 5, – p.48.
10. Ferguson, J. N. Social amnesia in mice lacking the oxytocin gene / J. N.Ferguson, L. J.Young, E. F.Hearn [et al] // *Nat. Genet*, – 2000, 25, – p.284-288.
11. Freitag, C.M. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature // *Mol. Psychi*, – 2007, 12, – p.2
12. Ghatak, S., Muthukumar, R.B., Nachimuthu, S.K. A simple method of genomic DNA extraction from human samples for PCR-RFLP analysis // *J Biomol Tech*, – 2013, 24(4), – p.224-31.
13. Green, L. Oxytocin and autistic disorder: Alterations in peptide forms / L. Green, D. Fein, C. Modahl [et al] // *Biol Psychiatry*, – 2001, 50, – p.609-613.
14. Guastella, A.J., Mitchell, P.B., Dadds, M.R. Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces // *Biol Psychiatry*, – 2008, 63, – p.3-5
15. Guastella, A. J. Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders / A. J. Guastella, S. L.Einfeld, K. M.Gray [et al] // *Biol. Psychiatry*, – 2010, 67, – p.692-694.



16. Harris, J.C. The origin and natural history of autism spectrum disorders // *Nat. Neurosci.*,– 2016, 19,–p.1390
17. Heinrichs, M.B, Domes, G. Oxytocin, vasopressin, and human social behavior // *Front. Neuroendocri.*,– 2009, 30,–p.548-557
18. Hollander, E. Oxytocin increases retention of social cognition in autism/ E.Hollander, J.Bartz, W.Chaplin [et al] // *Biol. Psychiatry.*,– 2007, 61, – p. 498-503.
19. Hollander, E. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger’s disorders / E.Hollander, S.Novotny, M. Hanratty [et al] // *Neuropsychopharmacology.*,– 2003, 28, – p.193-198.
20. Inoue, T. Structural organization of the human oxytocin receptor gene / T.Inoue, T.Kimura, C. Azuma, [et al] // *J. Biol. Chem.*,– 1994, 269, – p.32451-32456
21. Jacob, S. Association of the oxytocin receptor gene (OXTR) in Caucasian children and adolescents with autism / S.Jacob, C. W. Brune, C. S. Carter [et al] // *Neurosci. Lett.*,– 2007, 417,– p.6-9.
22. Kosfeld, M. Oxytocin increases trust in humans/ M.Kosfeld, M. Heinrichs, P.J.Zak [et al] // *Nature.*,– 2005, 435, –p.673-676
23. Lakatosova, S. Association with Autism of Two Polymorphisms in Gene Encoding Oxytocin Receptors in Slovakia/ S. Lakatosova, L.Dudova, A.Pivovarciova [et al] // *Autism.*, –2013, 3, –p. 121.
24. Lauritsen, M. B. A genome-wide search for alleles and haplotypes associated with autism and related pervasive developmental disorders on the Faroe Islands/ M. B. Lauritsen, T. D.Als, H.A. Dahl [et al] // *Mol. Psychiatry.*,– 2006, 11, –p.37-46.
25. Lerer, E. Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and autism: relationship to Vineland Adaptive Behavior Scales and cognition/ E.Lerer, S.Levi, S.Salomon [et al] // *Mol. Psychiatry.*,– 2008, 13, – p.980-988.
26. Lerer, E. Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and autism: relationship to Vineland Adaptive Behavior Scales and cognition / E.Lerer, S.Levi, S.Salomon [et al] // *Mol. Psychiatry.*, – 2008, 13, – p.980-988.
27. Li X, Zou H, Brown WT .Genes associated with autism spectrum disorder // *Brain Res Bull.* – 2012 88,– p.543-552.
28. Liu, X. Association of the oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms with autism spectrum disorder (ASD) in the Japanese population/ X.Liu, Y.Kawamura, T. Shimada, [et al] // *J. Hum. Genet.*, – 2010, 55, – p.137-141.
29. Mahadia, K. Association of oxytocin receptor gene polymorphisms with autism spectrum disorder in Bengali of Bangladesh population/ K. Mahadia, M.L. Wal, A.Shahin [et al] // *Asian J. Med. Biol. Res.*,– 2020, 6 (2), –p.176-186.
30. McCauley, J. L. Genome-wide and Ordered-Subset linkage analyses provide support for autism loci on 17q and 19p with evidence of phenotypic and interlocus genetic correlates/ J. L.McCauley, C.Li, L.Jiang [et al] // *BMC Med. Genet.*, – 2005,– 6, – p.1.
31. Meyer-Lindenberg, A. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine / A.Meyer-Lindenberg, G.Domes, P.Kirsch // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2011, 12, – p.524-538.
32. Norbury, C.F., Sparks, A. Difference or disorder? Cultural issues in understanding neurodevelopmental disorders // *Dev. Psycho.*, –2013, 49, –p. 45.
33. Nyffeler, J. Association study in siblings and case-controls of serotonin- and oxytocin-related genes with high functioning autism / J.Nyffeler, S. Walitza, E. Bobrowski [et al] // *J. Mol. Psychiatry.*, – 2014, 2,– p.1.



34. Thompson, R. J. Oxytocin receptor gene polymorphism (rs2254298) interacts with familial risk for psychopathology to predict symptoms of depression and anxiety in adolescent girls / R. J. Thompson, K. J. Parker, J. F. Hallmayer [et al] // *Psychoneuroendocrinology*, – 2011, 36, – p.144-147.
35. Trikalinos, T.A. A heterogeneity-based genome search meta-analysis for autism-spectrum disorders / T.A. Trikalinos, A. Karvouni, E. Zintzaras, T. Ylisaukko-oja [et al] // *Mol Psychiatry*, – 2006, 11, – p.29-36.
36. Volkmar F.R. Autism and pervasive developmental disorders / F.R. Volkmar, C. Lord, A. Bailey [et al] // *J. Child. Psycho. Psychi* – 2004, 45, – p.135-170
37. Wermter, A. K. Evidence for the involvement of genetic variation in the oxytocin receptor gene (OXTR) in the etiology of autistic disorders on high-functioning level / A. K. Wermter, I. Kamp-Becker, P. Hesse [et al] // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, – 2010, 153B, – p. 629-639.
38. Wu, N., Li, Z., Su, Y. The association between oxytocin receptor gene polymorphism (OXTR) and trait empathy // *J. Affect. Disord.*, – 2012, 138, – p.468-472.
39. Wu, S. Positive association of the oxytocin receptor gene (OXTR) with autism in the Chinese Han population / S. Wu, M. Jia, Y. Ruan [et al] // *Biol. Psychiatry* – 2005, 58, – p.74-77.
40. (<https://autizmportali.az/faqs>).
41. (<https://worldpopulationreview.com/country-rankings/autism-rates-by-country>).
42. [https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php)

## STUDY OF OXTR RS 2254298 GENE POLYMORPHISM IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS

**Z.M. Museybli\*, I.R. Rustamov, N.M. Rustamova, G.A. Ibrahimova,  
S.N. Abdulrahimli, S.M. Babayeva**

Autism spectrum disorder (ASD) is one of the most pressing problems among the many developmental disorders observed in children, and it appears as a result of the influence of both genetic and environmental factors. In the study, OXTR (rs2254298) gene polymorphism and the relationship between this polymorphism and autism risk were analyzed in a group of 51 Azerbaijani children (30 children with ASP and 21 control group). Single nucleotide polymorphism (SNP) was genotyped by PCR-RFLP method. Analysis of the results showed that AA, AG, and GG genotype frequencies in autistic children were 3.33%, 13.33%, and 83.33%, respectively, while in the control group, they were 9.52%, 14.29%, and 76.19%. As a result of statistical analysis, there was no association between genotypes and the risk of autism ( $p = 0.6404$ ). The frequency of occurrence of A and G alleles in ASP and control group was 10%, 90% and 16.67%, 83.33%, respectively. No statistically significant association was found between OXTR (rs2254298) gene polymorphism and autism risk in the studied population ( $p = 0.3228$ ).

**Keywords:** *ASP, gene, polymorphism, OXTR, PCR-RFLP*

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА OXTR RS 2254298 У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

**З.М. Мусейбли\*, И.Р. Рустамов, Н.М. Рустамова, Г.А. Ибрагимова,  
С.Н. Абдурагимли, С.М. Бабаева**



Расстройство аутистического спектра (РАС) является одной из самых острых проблем среди множества нарушений развития, наблюдаемых у детей, и возникает в результате влияния как генетических, так и средовых факторов. В исследовании полиморфизм гена OXTR (rs2254298) и связь этого полиморфизма с риском аутизма были проанализированы у группы из 51 азербайджанского ребенка (30 детей с РАС и 21 контрольная группа). Генотипирование полиморфизма одного нуклеотида (ОНП) проводилось методом ПЦР-ПДРФ. Анализ результатов показал, что частоты генотипов AA, AG и GG у детей с аутизмом составили 3,33%, 13,33% и 83,33% соответственно, тогда как в контрольной группе они составили 9,52%, 14,29% и 76,19%. В результате статистического анализа не было выявлено связи между генотипами и риском аутизма ( $p = 0,6404$ ). Частота встречаемости аллелей A и G в РАС и контрольной группе составила 10%, 90% и 16,67%, 83,10% соответственно. Не было обнаружено статистически значимой связи между полиморфизмом гена OXTR (rs2254298) и риском аутизма в исследуемой популяции ( $p = 0,3228$ ).

**Ключевые слова:** ASP, ген, полиморфизм, OXTR, ПЦР-ПДРФ.