

## ГЕНЛАР ПОЛИМОРФИЗМИ ВА ТУҒМА РИВОЖЛАНИШ АНОМАЛИЯЛАРИНИНГ ЭРТА ТАШХИСЛАШ

Г. Ш. Элтазарова

Самарқанд Давлат Тиббиёт университети, Самарқанд, Ўзбекистон

**Таянч сўзлар:** генлар полиморфизми, молекуляр-генетик, туғма ривожланиш аномалиялари, хомилдорлик, ирсий касалликлар, геном мутациялари, хромосом аномалиялар.

**Ключевые слова:** генный полиморфизм, молекулярно-генетические, врожденные аномалии развития, беременность, наследственные заболевания, геномные мутации, хромосомные аномалии.

**Key words:** gene polymorphism, molecular genetic, congenital developmental anomalies, pregnancy, hereditary diseases, genomic mutations, chromosomal abnormalities.

Охирги йилларда генларнинг полиморфизми туғма ривожланиш аномалияларини (ТРА) юзага келишида алоҳида касб эгалламоқда. Генлар полиморфизмини ТРА ни келтириб чиқарувчи генетик омил дейиш мумкин. Инсон ирсий касалликлари, фило ва онтогенезнинг ҳар ҳил босқичларидаги, мутацияларда, экзо ва эндоген сабабларга кўра намоён бўладиган патологияларидир. Бу патологияларни перинатал даврда ва эмбриогенезнинг эрта босқичларида аниқлаш мумкин.

### ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЙ РАЗВИТИЯ

Г. Ш. Элтазарова

Самаркандский Государственный медицинский институт, Самарканд, Узбекистан

В последние годы особую роль в возникновении врожденных аномалий развития (ВНР) играют полиморфизмы генов. Можно сказать, что полиморфизм генов является генетическим фактором, вызывающим ВНР. Наследственные болезни человека – это патологии, возникающие на разных этапах филогенеза и онтогенеза, при мутациях, по экзо- и эндогенным причинам. Эти патологии диагностируются в перинатальном периоде и на ранних этапах эмбриогенеза.

### POLYMORPHISM OF THE GENES AND EARLY DIAGNOSIS OF CONGENITAL DEVELOPMENTAL ANOMALIES

G. Sh. Eltazarova

Samarkand State Medical university, Samarkand, Uzbekistan

In recent years, gene polymorphisms have played a special role in the occurrence of congenital developmental anomalies (CMD). We can say that gene polymorphism is a genetic factor that causes congenital malformations. Human hereditary diseases are pathologies that occur at different stages of phylogenesis and ontogenesis, with mutations, for exogenous and endogenous reasons. These pathologies are diagnosed in the perinatal period and at the early stages of embryogenesis.

Долзарблиги. Турли популяцияда генлар полиморфизми ўрганилган ва уларнинг ассоциацияси куйидагича: IRF6, MDR1, MTHFR, ADH1A, ADH1B, ADH1C, MSX1, NAT2, CYP1A1, PVR2α1, бу генлар хомиллада ТРН (Қуён лаб/бўри танглай) ривожланишига олиб келувчи ген омилларидир. Россияда биринчи бўлиб ТРН бронхо-окулофациал синдром (BOFS) ДНК диагностикаси ишлаб чиқилди. Мутация жойи TFAP2A генида яъний илгари маълум бўлмаган мутация TFAP2A генида аниқланган. 8 геннинг 10 полиморфизми комплекс молекуляр – генетик текширилган. Демак генлар полиморфизмининг ТРА ривожланишида ўрни борлиги маълум бўлди. Бу аниқланган генетик маркерлар ТРА ривожланиш хавфини кўрсатади (1,2, 5,6,9).

Хромосомалар сонли аномалияси, геном мутациялар орасида энг кўп учрайди. Хромосом аномалияларда 60-80% хомиланинг ўз-ўзидан тушиши юз беради. БЖССТ маълумотларига кўра ҳар йили туғма ривожланиш аномалиялари билан туғлиш кўрсаткичи 4-6%ни ташкил қилади (3,4,7,8).

Xenopus laevis, эмбрионларида ўтказилган тажрибалар шуни кўрсатдики, одамнинг frizzled-5 (hFz5) бу Wnt5a лигандининг рецепторидир ва Wnt5a/hFz5 сигналлари ўқнинг индукциясига воситачилик қилади. Шу билан бирга, каноник бўлмаган WNT5a, шунингдек, хужайра ва рецепторларнинг контекстига қараб, Ror1/2, RYK ва RTK билан боғланиб, хужайра пролиферацияси, кутбланиш, дифференциация ва апоптоздан тортиб, турли функ-

цияларни бажариши кўрсатилган.

WNT5a гени, шунингдек, аёл репродуктив тизимининг пайдо бўлишида ва туғруқдан кейин ривожланиши, эстроген жараёнида хужайра ва молекуляр жавобларнинг асосий компоненти ҳисобланади (9,10,11).

Умуман наслий патологияларнинг сабаблари бу генларнинг мутацияга учраши билан тушинтирилади. Ота ва онада наслий омилнинг бўлиши туғма ривожланиш аномалиялари билан туғилиш хавфини оширади.

**Мақсад ва вазифалари.** Туғма ривожланиш аномалияларининг эрта ташхислаш мақсадида молекуляр-генетик жиҳатдан, генлар полиморфизимини WNT5A генини турли генотипик вариантларини ўрганиш.

**Тадқиқот материаллари ва текшириш усуллари.** Самарқанд вилоят “Она ва бола скрининг” марказида 2020-2021 йилларда йиғилган порспектив материаллар. Тадқиқотларда WNT5A генининг генотип полиморфизмни аниқлаш мақсадида тақдим этилган 100 та ҳомиладорларнинг биологик қон намуналаридан генетик таҳлил тадқиқотлари ўтказилди. Уларнинг ҳомиласида ТРА аниқланган.

**Текшириш натижалари.** Гетерозиготали генотип -21 нафарида (21%) аниқланди. Шундан қариндошлик даражаси 4 нафарида (19%) учради. Гетерозигот генотип фониди туғма ривожланиш аномалиялари қуйидагича таркиб топди. Таянч тизим ТРА 6 нафарида (28,6%): оёқларнинг маймоқлиги 3 нафарида (50%), уларнинг 1 нафари (33,3%) қариндош никоҳ, ахондрогенезия, ҳомила бўйин соҳаси кистоз гегромаси + бармоқлар редукцияси билан, эгиз ҳомиладорликни биринчисида акрания (краниорахшизис) + қўлида амелия ва иккинчи эгизакда фето фетал синдром иборат бўлди 1 нафардан (16,7%). Сийдик ажратиш тизими ТРА 5 нафарида (23,8%) кузатилди. Улар, иккала буйрак пиелоектазияси + мегауретер, иккала буйрак гидронефроза, қариндош никоҳларда. Буйраклар мультикистози + асцит билан, уларда ҳам қариндош никоҳлик бўлган. Буйраклар поликистози ва ўнг буйрак гипоплазия + ривожланган кам сувлик билан 1 нафардан учраган (20%). Юрак қон томир тизими ТРАлари, туғма юрак нуқсонлари 4 нафарида (19%) аниқланди. 3 нафарида (75%) юрак атериовентрикуляр клапани нуқсонлари + вентрикуломегалия билан, 1 нафарида (25%) юрак ўнг қоринчасидан иккта магистрал катта қон томирларни аорта ва ўпка артериясини чиқиши + вентрикуломегалия билан. Бош миёна ривожланиш аномалияси 3 нафарида (14,3%) юз берган. Гидроцефалия 2 нафарида (66,7%), шундан 1 нафарида қариндош никоҳлик мавжуд (50%), юқорида айтиб ўтилганидек 1 нафарида (33,3%) эгиз ҳомиладорликни биринчисида акрания (краниорахшизис) + қўлида амелия ва иккинчи эгизакда фето фетал синдром аниқланган. Ҳомиланинг ноиммун шиши + ҳомилани ривожланмай қолиши 2 нафарида (9,5%) топилди. Меъда ичак тизими ТРА, 1 нафарида (4,8%) гастрошиз кўринишида номоён бўлди. Ҳомила бўйин соҳаси кистоз гегромаси 1 нафарида (4,8%) учради.

Шундай қилиб, гетерозигот генотипда қариндошлик даражаси 4 нафарни (19%) ташкил қилди. ТРА орасида, таянч тизим ТРА 6 нафарида (28,6%), сийдик ажратиш тизими ТРА 5 нафарида (23,8%), юрак қон томир тизими ТРАлари, туғма юрак нуқсонлари 4 нафарида (19%), бош миёна ривожланиш аномалияси 3 нафарида (14,3%) ва ҳомиланинг ноиммун шиши + ҳомилани ривожланмай қолиши 2 нафарида (9,5%) топилди. Меъда ичак тизими ТРА, 1 нафарида (4,8%) гастрошиз кўринишида номоён бўлди. Ҳомила бўйин соҳаси кистоз гегромаси 1 нафарида (4,8%) учради.

Гомозигот генотип 3 нафарида (3%) учради. Қариндошлик даражаси йўқ. Гомозигот генотип фониди сийдик чиқариш тизими аномалиялари 2 нафарида (66,7%) – чап буйрак гидронефроза ва пиелоектазия кўринишида номоён бўлди. 1 нафарида (33,3%) таянч тизими аномалияси, қўл панжаси ва бармоқлар редукцияси кузатилди. Гомозигот генотипда қариндошлик бирга учрамади. Гомозигот генотип фониди асосан сийдик ажратиш тизими ТРА аниқланди.

#### **Хулоса.**

1. Гетерозигот генотип фониди ТРА орасида, таянч тизим ТРА 6 нафарида (28,6%),

сийдик ажратиш тизими ТРА 5 нафарида (23,8%), юрак қон томир тизими ТРАлари, туғма юрак нуқсонлари 4 нафарида (19%) аниқланди ва кейинги ўринларни бошқа тизим ТРА эгаллади. Гоммозигот генотип фонида сийдик ажратиш тизими 2 нафарида (66,7%) ва таянч тизими ТРА лари 1 нафарида (33,3%) аниқланди.

2. Таянч тизим ТРА ва сийдик ажратиш тизими ТРА лари гетерозигот – ва гоммозигот генотиплар фонида учради. Жами таянч тизим ТРА ва сийдик ажратиш тизими ТРА 7 нафардан (33,3%) ташкил қилди.

3. Қариндошлик фақат гетерозигот генотипда кузатилди 4 нафарида (19%).

#### Фойдаланилган адабиётлар:

1. Аверьянов А.И., Телитченко А.Г., Глазкова И.В. и др. Ранняя пренатальная диагностика врожденных пороков сердца в рамках комбинированного генетического скрининга I триместра беременности // <http://ultrasound.net.ua/materiali/materialii-konferencii-ta-zjzdiv/uafud-2020-kijiv/>
2. Акуленко Л.В., Богомазов Е.А., Захарова О.М., Ильяшенко Л.Д., Петрин А.Н., Тактаров В.Г. Медицинская и клиническая генетика для стоматологов: учебное пособие / Под ред. О.О. Янушевича. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 400 с.
3. Амелина С.С. Эпидемиология моногенной наследственной патологии и врожденных пороков развития у населения Ростовской области: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. – 43 с.
4. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А. Клиническая генетика: учебник. 4-е изд., доп. и перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 592 с.
5. Гинтер Е.К., Зинченко Р.А. Наследственные болезни в российских популяциях // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т.1, № 1. – С. 106-125.
6. Демикова Н.С., Кобринский Б.А. Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в Российской Федерации. – М.: ООО «ПрессАрт», 2011. – 236 с.
7. Жученко Л.А., Летуновская А.Б., Демикова Н.С. Частота и динамика врожденных пороков развития у детей в Московской области: материалы регистра врожденных пороков развития за период 2000 – 2005 гг. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 2. – С. 30-38.
8. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – М.: «Товарищество научных изданий КМК Авторская академия», 2007. – 447 с.
9. Б.Б. Негмаджанов, Ф.Б. Остонакулова, М.Дж. Маматкулова, Ф.И. Ганиев, В.О. Ким, Э.Х. Шопулатов Формирование искусственного влагалища при аномалиях развития половых органов // Вестник врача, № 3, 2018. С.69-76.
10. Б. Б. Негмаджанов, С. Ш. Рафиков, Ф. И. Ганиев, В. О. Ким, Э. Х. Шопулатов Успешная хирургическая коррекция аномалии развития женских половых органов после перенесенных напрасных операций // Вестник врача, № 1 (93), 2020. С.157-159. DOI: 10.38095/2181-466X-2020931-157-159
11. Н. А. Рустамова, Б. Б. Негмаджанов, В. О. Ким Врожденная аномалия развития матки и патология желудочно-кишечного тракта // Вестник врача, № 4, 2019. С.155-157.
12. Ali A., Singh S.K., Raman R. MTHFR 677TT alone and IRF6 820GG together with MTHFR 677CT, but not MTHFR A1298C, are risks for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in an Indian population // Genet. Test. Mol. Biomarkers. – 2009. – V.13 (3). – P. 355-360.
13. Chiquet B., Blanton S.H., Burt A., Ma D., et al. Variation in WNT genes is associated with non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. // Hum. Mol. Genet. – 2008. – V.17. – P. 2212-2218.
14. Menezes R., Letra A., Kim A.H., et al. Studies with WNT Genes and Nonsyndromic Cleft Lip and Palate. // Birth Defects Res A Clin. Mol. Teratol. – 2010. – V.88 (11). – P. 995-1000.