

21. Parra, Mario & Ascencio, Lindsay & Urquina, Hugo & Manes, Facundo & Ibanez, Agustin. (2012). P300 and Neuropsychological Assessment in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Dementia. *Frontiers in neurology*. 3. 172. 10.3389/fneur.2012.00172
22. Stephens S., Kenny R.A., Rowan E. et al. Association between mild vascular cognitive impairment and impaired activities of daily living in older stroke survivors without dementia // *J. Am. Ger. Soc.* 2005. 53. (1). 103–10
23. [www.who.int/ru/news/item/30-09-2015-who-number-of-people-over-60-years-set-to-double-by-2050-major-societal-changes-required](http://www.who.int/ru/news/item/30-09-2015-who-number-of-people-over-60-years-set-to-double-by-2050-major-societal-changes-required)

УДК 616.01/-099, 616.831-009.11-053.2

**РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА В  
РАЗВИТИИ И КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ДЕТСКОГО  
ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА**

**Омонова Умида Тулкиновна , Рахимова Камола Эсанбаевна,  
Мирджурова Наргиза Равшановна**

*Ташкентский педиатрический медицинский институт  
Республиканская детская психоневрологическая больница им. У.К. Курбанова*

**BOLALAR SEREBRAL FALAJINING RIVOJLANISHI VA KLINIK  
KECHISHIDA FOLAT SIKLI GEN POLIMORFIZMINING ROLI.  
Omonova Umida Tulkinovna, Rahimova Kamola Esanboevna, Mirdjuraeva  
Nargiza Ravshanovna**

*Toshkent pediatriya tibbiyot instituti  
Y.K. Qurbonova nomidagi Respublika bolalar psixonevrologik shifoxonasi*

**THE ROLE OF FOLATE CYCLE GENE POLYMORPHISM IN THE  
DEVELOPMENT AND CLINICAL COURSE OF CEREBRAL PALSY.  
Omonova Umida Tulkinovna, Rakhimova Kamola Esanbaevna, Mirdjuraeva  
Nargiza Ravshanovna**

*Tashkent Pediatric Medical Institute  
Republican Children's Psychoneurological Hospital named after U.K. Kurbanova*

**АННОТАЦИЯ**

Нами были изучены мутации полиморфизмы генов фолатного цикла C677T в гене MTHFR, A1298C в гене MTHFR, A276G в гене MTR, П22Met в гене MTRR и их влияние на развитие, течение и тяжесть ДЦП. Исходя из этого нами было обследовано 76 детей в возрасте от 6 мес. до 2 лет, из них 46 детей (28 мальчиков и 18 девочек) - основная группа - с ПППНС, которые находились на амбулаторном лечении в Республиканской детской психоневрологической больнице имени У.К. Курбанова. За период 2019-2020

год. Группу контроля составили 30 практически здоровых детей. Диагноз устанавливался на основании анамнеза, неврологического статуса, по результатам инструментальных и генетических исследований.

**Ключевые слова:** церебральный паралич, факторы риска, клиника, диагностика, дети, полиморфизм генов фолатного цикла, PPPNS, GMFCS, MTHFR, MTRR, MTR.

### ANNOTATSIYA

Metilentetragidrofolat reduktaza genida C677T folat siklining gen polimorfizmlari, Metilentetragidrofolat reduktaza genida A1298C, MTR genida A276G, metionin-sintaz-reduktaz genida II22Met va ularning bolalar serebral falajini keltirib chiqarishini va uning ta'sirini o'rganib chiqdik. Shundan kelib chiqqan holda biz 6 oylik 76 bolani tekshirdik. U. K. Qurbonov nomidagi respublika bolalar psixonevrologiya shifoxonasida ambulatoriya sharoitida davolangan 46 nafar bola (28 nafar o'g'il va 18 nafar qiz) asosiy guruh hisoblanadi. 2019-2020 yillar davomida. Nazorat guruhi 30 deyarli sog'lom bolalarni tashkil etdi. Tashxis anamnez, nevrologik holat, instrumental va genetik tadqiqotlar natijalari asosida aniqlandi.

**Kalit so'zlar:** serebral falajlik, xavf omillari, klinika, diagnostika, bolalar, folat siklining gen polimorfizmi, PPPNS, GMFCS, MTHFR, MTRR, MTR.

### ABSTRACT

We studied gene polymorphisms of the C677T folate cycle in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, A1298C in the Methylenetetrahydrofolate reductase gene, A276G in the MTR gene, II22Met in the methionine-synthase-reductase gene, and how they cause pediatric cerebral paralysis and its effects. Based on this, we examined 76 children aged 6 months. U. K. At the Republican children's psychoneurological hospital named after Kurbanov, 46 children (28 boys and 18 girls) treated on an outpatient basis are the main group. During 2019-2020. The control group made up 30 almost healthy children. The diagnosis was made based on the results of Anamnesis, neurological status, instrumental and genetic studies.

**Keywords:** cerebral palsy, risk factors, clinic, diagnosis, children, folate cycle gene polymorphism, PPPNS, GMFCS, MTHFR, MTRR, MTR.

**Актуальность:** Церебральный паралич – группа стабильных нарушений развития моторики и поддержания позы, ведущих к двигательным дефектам, обусловленным непрогрессирующим повреждением

и/или аномалией развивающегося головного мозга у плода или новорожденного ребенка. При ДЦП двигательная патология часто сочетается с нарушением сенсорных систем (наиболее часто зрения и слуха), когнитивными дисфункциями, нарушениями речи и развития ребенка, симптоматической эпилепсией, вегетативными расстройствами, вторичными ортопедическими проблемами и другими [3,4,7]. До недавнего времени родовая асфиксия считалась ведущей причиной поражения мозга у детей, особенно при сочетании с хронической внутриутробной гипоксией плода. Существенное место в этиологии церебрального паралича занимает внутричерепная родовая травма вследствие механических воздействий на плод (сдавление, разможжение и некроз мозгового вещества, кровоизлияния в оболочки и вещество мозга, нарушения кровообращения), часто возникающая на фоне нарушений внутриутробного развития [5,6,8,]. Однако, несмотря на большое количество известных и предполагаемых причин, конкретные механизмы развития ДЦП остается неясным. При анализе данных 2036741 норвежца, 3649 из которых имели диагноз ДЦП выявлено, что риск развития церебрального паралича в близнецовой паре и наличии заболевания у одного из близнецов составлял 15,6. В семьях с больными детьми риск рождения ребенка с церебральным параличом увеличивается в 9,2 раза. При изучении второй линии родства показатели риска были не столь значимыми (в 1,5 раза) [9,10,15]. Еще более убедительными полученные данные становились при исключении из когорты случаев преждевременных родов [11]. Современные методы диагностики позволяют выявить и уточнить поражение ЦНС уже в раннем возрасте, обеспечивая возможность оценить перспективы развития ребенка и планировать терапию[12,14]. Определены некоторые не прямые генетические факторы, которые могут играть важную роль в предрасположенности к возникновению церебрального паралича в перинатальный и постнатальный периоды с менделевским типом наследования или возникающих в результате экспрессии отдельных изолированных генов[2,13]. Церебральный паралич ассоциирован с целым рядом «кандидатных» генов. Выделяют тромбофильные гены, цитокиновые гены, гены, ассоциированные с аполипопротеином E (ApoE) и другие гены, связанные с функцией сердечно-сосудистой и иммунной систем. Это мутации фактора V Лейдена, мутации C677T в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), мутации G20210A в гене протромбина, мутации 4G/5G гена ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI/1), лимфотоксина- $\alpha$ , фактора некроза опухолей- $\alpha$ , eNOS и манноз-связывающегося лектина.[1,9,12] Некоторыми авторами отмечается генетическая подверженность воздействию вирусов на плод,

способствующая риску развития церебрального паралича (генный полиморфизм цитокинов – toll-подобного рецептора-4 Asp299 Gly, ИЛ-6G-174C, ИЛ-4C-589T). J. Pingel и соавт. 2019 при исследовании возможной генетической детерминированности специфических особенностей обмена мышечной ткани, способствующей выраженному контрактураобразованию, выделили у больных спастическими формами ДЦП типы коллагена, в большей степени заинтересованные в контрактураобразовании (4,5,6 9 –го типы), кодирующие их гены кандидаты (COL4, COL5, COL6 и COL9). Выявление генетические и цитогенетические изменение будут способствовать диагностике раннего выявления риска развития ДЦП, а также улучшить тактику ведения и лечения больных с данной патологией. Особо важное значение приобретает проведение корреляционного анализа между клинической формой заболевания и генетическим дефектом генов фолатного цикла.

Ранняя диагностика ДЦП позволит своевременно проводить терапевтические и реабилитационные мероприятия. Раннее начало лечения увеличивает социально-экономический эффект, выражающийся в снижении инвалидизации больных с ДЦП, повышении качества их жизни в рамках социально-реабилитационной помощи больным и их семьям.

**Цель исследования:** изучить роль полиморфизма генов фолатного цикла C677T в гене MTHFR, A1298C в гене MTHFR, A276G в гене MTR, P22Met в гене MTRR в развитии и клиническом течении детского церебрального паралича.

#### **Материал и методы:**

Нами было обследовано 76 детей в возрасте от 6 мес. до 2 лет, из них 46 детей (28 мальчиков и 18 девочек) - основная группа - с ПППЦНС, которые находились на амбулаторном лечении в Республиканской детской психоневрологической больнице имени У.К. Курбанова. За период 2019-2020 год. Группу контроля составили 30 практически здоровых детей.

Диагноз устанавливался на основании анамнеза, неврологического статуса, по результатам инструментальных и генетических исследований. Исследования проводилось в возрастные периоды 6, 9,12 месяцев, 1год 6мес, 2года.

Основной задачей на I этапе исследований было выявление факторов риска развития ПППНС и их оценке, на II этапе - его прогнозирование и рекомендовано раннее начало лечения на основании заключений генетических исследований полиморфизма генов фолатного цикла C677T в

гене MTHFR, A1298C в гене MTHFR, A276G в гене MTR, П22Met в гене MTRR.

Клинико-неврологическое исследование включало исследование функций черепно-мозговых нервов, исследование двигательной (врожденные безусловные рефлексы, оценка шкалы двигательной активности MRC, GMFCS), чувствительной сферы, оценку когнитивных функций и вегетативной нервной системы согласно общепринятой методике.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ГЕНОВ MTHFR, MTR И MTRR СРЕДИ ДЕТЕЙ ППП ЦНС**

Процесс Фолатного цикла – это каскадный процесс синтеза аминокислоты метионина из гомоцистеина, контролируемый 3-мя ферментами: метилентетрагидрофолатредуктазой (MTHFR), метионин-синтазой (MTR) и метионин- синтаза-редуктазой (MTRR). Генетические дефекты ферментов приводят к снижению их функциональной активности, нарушению фолатного цикла, накоплению гомоцистеина в клетках и повышению уровня гомоцистеина в плазме крови, который оказывает выраженное тромбофилическое, токсическое, атерогенное действие и обуславливает повышенный риск развития патологических процессов. Повышенный уровень гомоцистеина может быть причиной таких осложнений беременности как: прерывание беременности; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; хроническая внутриутробная гипоксия плода и др. Что является факторами развития ДЦП. Нами были изучены мутации полиморфизмы генов фолатного цикла С677Т в гене MTHFR, A1298C в гене MTHFR, A276G в гене MTR, П22Met в гене MTRR и их взаимосвязь с тяжестью и течением детей с ПППНС риск развития ДЦП.. Результаты проведенных исследований приведены в таблицах (№1,2,3,4). Для оценки тяжести была применена шкала оценки больших моторных функций GMFCS (для детей до 2х лет)

**Таблица 1**

#### **Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма С677Т А в гене MTHFR в группах пациентов и контроля**

№	Группа	Частота распределения генотипов					
		С/С		С/Т		Т/Т	
		n	%	N	%	N	%
1	Основная группа n=46	24	52,2	16	34,8	6	13
1.1	2 уровень n=5	4	80	1	20	-	

1.2	3 уровень n=13	8	61,6	4	30,7	1	7,7
1.3	4 уровень n=17	7	41,2	8	47	2	11,8
1.4	5 уровень n= 11	5	45,4	3	27,3	3	27,3
	Контрольная. Группа, n=30	20	67	9	29,6	1	3,4

Значимые различия найдены и при сравнении распределения частоты генотипов у исследуемых групп пациентов и контроля. Доминирующим генотипом полиморфизма в исследованных основной группы С677Т в гене МТНFR группах пациентов был неблагоприятный С/С генотип который встречался у 52,2% обследуемых. Гетерозиготный генотип С/Т у 34,8 %. Частоты дикого Т/Т генотипов фиксировались у 13% пациентов. Так же была выявлена связь между тяжестью ДЦП ( по шкале GMFCS). Как видно по таблице 5 у детей 2го уровня не было выявлено мутантных генов , доминировал С/С генотип , который составил 80%. При 4м уровне оценки доминирующим генотипом был гетерозиготный С/Т генотип который встречался у 47% обследуемых. При оценки 5 го уровня, было выявлено, что при сравнении 4х уровней по шкале GMFCS, в 5 уровне частота фиксации мутантного гена Т\Т доминировал. У детей контрольной группы мутантный ген был обнаружен у 1 го что составил 3,3% , а гетерозиготный ген С\Т 29,4%.

**Таблица 2**

**Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма А1298С в гене МТНFR в группах пациентов и контроля**

№	Группа	Частота распределения генотипов					
		А/А		А/С		С/С	
		N	%	N	%	N	%
1	Основная группа n=46	24	52	17	37	5	11
1.1	Уровень 2 n=5	3	60	2	40	-	

1.2	Уровень 3 n=13	6	46,2	6	46,2	1	7,6
1.3	Уровень 4 n= 17	10	58,8	6	35,3	1	5,9
1.4	Уровень 5 n=11	5	45,4	3	27,3	3	27,3
	Контр. Группа n=30	21	69,6	9	30,4	-	-

Значимые различия найдены и при сравнении распределения частоты генотипов у исследуемых групп пациентов и контроля. Генотип полиморфизма A1298C в гене MTHFR в исследованных группах пациентов был неблагоприятный C/C генотип, который доминировал у обследуемых детей 5 го уровня и составил 27,3%. Гетерозиготный генотип A\C доминировал у детей 3 уровня по шкале GMFCS и составил 46,2% . Важно отметить что у детей 2 уровня по шкале GMFCS ,мутантного гена C\C не было выявлено. Что еще раз доказывает взаимосвязь полиморфизма генов фолатного цикла с тяжестью ДЦП. Тогда как у детей контрольной группы мутантных генов не было обнаружено, дикий ген A\A 69,6%, а гетерозиготный ген A\C 30,4%.

**Таблица 3**

**Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма A276G в гене MTR в группах пациентов и контроля**

№	Группа	Частота распределения генотипов					
		A/A		A/G		G\G	
		N	%	N	%	N	%
1	Основная группа n=46	20	43,5	14	30,4	12	26,1
1.1	Уровень 2 n=5	5	100	-		-	
1.2	Уровень 3 n=13	4	30,7	3	23	6	46
1.3	Уровень 4 n= 17	4	23,5	9	53	4	23,5
1.4	Уровень 5 n=11	7	63,6	2	18,2	2	18,2
	Контр. группа n=30	29	97	1	3,3	-	-

Как видно из таблицы 6, значимые различия найдены и при сравнении распределения частоты генотипов у исследуемых групп пациентов и контроля. Доминирующим генотипом полиморфизма в исследованных A276G в гене MTR группах пациентов был гетерозиготный A\G генотип который встречался у 53% обследуемых. Частота дикого T/T генотипа доминировал у обследуемых детей 4 го уровня по шкале GMFCS 23,5% пациентов. Так же была выявлена связь между тяжестью ДЦП ( по шкале GMFCS) . как видно по таблице у детей 2го уровня не было выявлено мутантных генов , доминировал A\A генотип , который составил 100% как и у контрольной группы.

**Таблица 4**

**Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма Pe22Met в гене MTRR в группах пациентов и контроля**

№	Группа	Частота распределения генотипов					
		Pe/Pe		Pe/Met		Met/Met	
		N	%	N	%	N	%
1	Основная группа n=46	24	51	17	36	6	13
1.1	Уровень 2 n=5	4	80	1	20	-	
1.2	Уровень 3 n=13	4	30,7	8	61,5	1	7,8
1.3	Уровень 4 n= 17	11	64,7	5	29,4	1	5,9
1.4	Уровень 5 n=11	5	45,4	3	27,3	3	27,3
	Контр. Группа n=30	21	70	9	30	-	-

Значимые различия найдены и при сравнении распределения частоты генотипов у исследуемых групп пациентов и контроля. Доминирующим генотипом полиморфизма в исследованных Pe22Met в гене MTRR группах пациентов был гетерозиготный Pe\Met генотип который встречался у 61,5% обследуемых. Гомозиготный мутантный генотип Met\Met доминировал у исследуемых детей 5го уровня по шкале GMFCS и составил 27,3 %. Так же

была выявлена связь между тяжестью ДЦП ( по шкале GMFCS) . как видно по таблице у детей 2го уровня не было выявлено мутантных генов,доминировал гомозиготый  $Pe/Pe$  генотип , который составил 80%. У контрольной группы гомозиготный  $Pe/Pe$  генотип 70%, гетерозиготный  $Pe/Met$  генотип 30 %, мутантного  $Met/Met$  генотипа не было выявлено.

### **Выводы:**

- 1). При исследовании генов полиморфизма генов фолатного цикла, была выявлена связь между тяжестью ДЦП ( по шкале GMFCS) . Как видно по таблицам у детей 2го уровня не было выявлено мутантных генов , доминировал гомозиготый  $A/A$ ,  $C/C$ ,  $Pe/Pe$  генотип , который составил 80%.
- 2). Гомозиготный мутантный генотип доминировал у исследуемых детей 4й-5го уровня по шкале GMFCS
- 3). Выявление полиморфизма генов фолатного цикла C677T в гене MTHFR, A1298C в гене MTHFR, A276G в гене MTR, P22Met в гене MTRR. будет способствовать в диагностике с целью раннего выявления предрасположенности к развитию ДЦП, а также улучшить тактику ведения и лечения больных с детским церебральным параличом .Что позволит своевременно начать адекватное лечение и улучшить качество жизни пациентов с ДЦП

### **Литература/ References**

1. Батышева Т.Т., Быкова О.В., Тюрина Е.М., Виноградов А.В. Детский церебральный паралич: актуальное обозрение. //Доктор.РУ. 2012; (5): 40-4.
2. Дудникова Э.В., Орлова Е.В. Этиопатогенетические основы формирования детского церебрального паралича. //Медицинский вестник Юга России. 2016; 3: 14-17.
3. Осокин В.В., Астрахан Д.Х., Головина Ж.Н. Детский церебральный паралич. Медицинская коррекция и психолого-педагогическое сопровождение. Иркутск: Изд-во Иркутск. Гос. Универ. 2010: 307.
4. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с детским церебральным параличом. М.: СПП. 2013:28 с.
5. Aboutorabi A., Arazpour M., Ahmadi Bani M., Saeedi H., Head J.S. Efficacy of ankle foot orthoses types on walking in children with cerebral palsy: a systematic review. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2017; 60(6): 393-402.
6. Andrew MJ, Parr JR, Montague-Johnson C, et al. Optimising nutrition to improve growth and reduce neurodisabilities in neonates at risk of neurological impairment, and children with suspected or confirmed cerebral palsy. *BMC Pediatr* 2015; 15:22.
7. Blair E. A systematic review of risk factors for cerebral palsy in children born at term in developed countries. *Dev. Med. Child Neurol.* 2013; vol. 55(6): 499-508.

8. Chen M., Li T., Lin S., Bi D., Zhu D., Shang Q., Ma C., Wang H., Wang L., Zhang Y., He L., Zhu C., Xing Q. Association of Interleukin 6 gene polymorphisms with genetic susceptibilities to spastic tetraplegia in males: a case-control study. *Cytokine*. 2013; vol. 61(3): 826-30.
9. Das J., Lilleker J., Shereef H., Ealing J. Missense mutation in the ITPR1 gene presenting with ataxic cerebral palsy: description of an affected family and literature review. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2017; vol. 51(6): 497-500.
10. Ellenberg J.H., Nelson K.B. The association of cerebral palsy with birth asphyxia: a definitional quagmire. *Dev. Med. Child Neurol.* 2013; vol. 55(3): 210-216.
11. Ganesan V. Outcome and rehabilitation after childhood stroke. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; vol. 112: 1079-83.
12. Gibson C.S., Maclennan A.H., Dekker G.A., Goldwater P.N., Sullivan T.R., Munroe D.J., Tsang S., Stewart C., Nelson K. Candidate genes and cerebral palsy: a population-based study. *Pediatrics*. 2008; vol.122(5): 1079-85.
13. Resch B., Müller W.D. Interleukin-6-174 CC polymorphism is associated with clinical chorioamnionitis and cerebral palsy. *Ann. Neurol.* 2010; vol. 68(5): 768-9.
14. Schaefer G.B. Genetics considerations in cerebral palsy. *Semin.Pediatr. Neurol.* 2008; vol. 15(1): 21-6.
15. Schiari V., Fowler E., Brandenburg J.E., Levey E., McIntyre S., Sukal-Moulton T., Ramey S.L., Rose J., Sienko S., Stashinko E., Vogtle L., Feldman R.S., Koenig J.I. A common data language for clinical research studies: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke and American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine Cerebral Palsy Common Data Elements Version 1.0 recommendations. *Dev. Med. Child Neurol.* 2018; vol. 60(10): 976-986

**УДК: 616.831-005.4:616.379-036.82**

**ҚАНДЛИ ДИАБЕТ ФОНИДА КЕЧУВЧИ ИШЕМИК ИНСУЛЬТЛАРДА  
ЮРАК ҚОН ТОМИР ТИЗИМИ КАСАЛЛИКЛАРИ УЧРАШИ**

**Рўзиев Феруз Гиёсович <sup>1,а</sup>; Ходжаева Назира Ахмедовна <sup>2,б</sup>**

*<sup>1</sup>Бухоро давлат тиббиёт институти, <sup>2</sup>РШТЁИМ Бухоро филиали*

*e-mail: <sup>а</sup>[feruz405@rambler.ru](mailto:feruz405@rambler.ru); <sup>б</sup>[xodjaevanazira@gmail.com](mailto:xodjaevanazira@gmail.com);*

**ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ  
ДИАБЕТЕ НА ОСНОВЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

**Рузиев Феруз Гиёсович <sup>1,а</sup>; Ходжаева Назира Ахмедовна<sup>2,б</sup>**

*<sup>1</sup>Бухарский государственный медицинский институт,*

*<sup>2</sup>Бухарский филиал РНЭЦМП*

*e-mail: <sup>а</sup>[feruz405@rambler.ru](mailto:feruz405@rambler.ru); <sup>б</sup>[xodjaevanazira@gmail.com](mailto:xodjaevanazira@gmail.com);*

**DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN DIABETES BASED  
ON ISCHEMIC STROKE**

**Ruziev Feruz Giyosovich <sup>1,а</sup>; Khodjaeva Nazira Akhmedovna<sup>2,б</sup>**

*<sup>1</sup>Bukhara State Medical Institute, <sup>2</sup>Bukhara branch of the republican research center of  
emergency medical care*

*e-mail: <sup>а</sup>[feruz405@rambler.ru](mailto:feruz405@rambler.ru); <sup>б</sup>[xodjaevanazira@gmail.com](mailto:xodjaevanazira@gmail.com);*