



## Ассоциированные Гены Полиморфизма Фолатного Обмена С Когнитивным Дефицитом У Детей С ДЦП

1. Нурматова Шоира Октябровна
2. Рахимова Камола Эсанбаевна
3. Омонова Умида Тулкиновна

Received 2<sup>nd</sup> Aug 2023,  
Accepted 19<sup>th</sup> Aug 2023,  
Online 20<sup>th</sup> Sep 2023

<sup>1</sup> PhD, Главный врач РДПНБ имени У.К.Курбанова, Ташкентский Педиатрический медицинский институт

<sup>2</sup> PhD, Заведующая поликлиники РДПНБ имени У.К.Курбанова, Ташкентский Педиатрический медицинский институт

<sup>3</sup> д.м.н., доцент кафедры неврологии, детской неврологии и медицинской генетики, Ташкентского педиатрического медицинского института, Ташкентский Педиатрический медицинский институт

**Аннотация:** Для изучения поставленной цели были изучены мутации полиморфизмы генов фолатного цикла C677T в гене MTHFR, A1298C в гене MTHFR, A276G в гене MTR, P22Met в гене MTRR. На основании полученных результатов проведена оценка влияния данных полиморфизмов на нарушения когнитивных функций у детей с ДЦП. Исследовательскую группу составили 97 детей в возрасте от 2х до 10 лет, с различными формами ДЦП. Половое соотношение 3:2, 62 мальчиков и 35 девочек, состоящие на учете в Республиканской детской психоневрологической больнице имени У.К. Курбанова за период 2019-2022 годы. Группу контроля составили 90 здоровых детей. Диагноз был выставлен на основании неврологического, психологического статуса и МРТ головного мозга.

**Ключевые слова:** церебральный паралич, полиморфизм генов фолатного цикла, GMFCS, MTHFR, MTRR, MTR, задержка этапов развития, умственная отсталость, специфические расстройства развития школьных навыков.

### Актуальность.

Детский церебральный паралич (ДЦП), при котором отмечаются нарушения развития моторики и поддержания позы приводящие к ограничению функциональной активности [1,3,4,7]. Так же у детей с ДЦП кроме этого встречается сочетание с нарушениями сенсорных систем (наиболее часто зрения и слуха), когнитивных дисфункций, нарушения речи и развития ребенка, симптоматической эпилепсией, вегетативными расстройствами, вторичными ортопедическими проблемами [5,6,8].

Исследования показали среди факторов развития ДЦП пренатальные занимают 37-60%, интранатальные – в 27-40% и постнатальные – в 3,6-25%»1, но более чем у половины доношенных детей выявить этиологический фактор развития заболевания не удаётся. В связи с

этим мировое научное сообщество направляет свои усилия к исследованию генетической детерминированности данной патологии. В мире проводится ряд научных исследований, посвященных изучению клинических, генетических аспектов и достижению высокой эффективности новых подходов к диагностике детского церебрального паралича, в частности, эти исследования направлены на выявление частоты значимых факторов риска развития ДЦП. Особое значение имеет оценка факторов риска развития, клинико-неврологических особенностей, проведение генетического анализа, определение полиморфных вариантов отдельных генов, оценить клинико-генетические аспекты, разработать критерии ранней диагностики. В связи с этим необходим дальнейший анализ влияния этиопатогенетических, генетических факторов, а также уровня гомоцистеина у беременной женщины, что является важным звеном в патогенетическом механизме нарушения онтогенеза плода. Оценка клинико-генетической корреляции позволит улучшить тактику ведения и лечения больных с детским церебральным параличом. [11,12].

**Цель исследования:** на основе проведения генетического анализа оценить роль полиморфизмов гена фолатного цикла в формировании и его влияние на нарушение интеллекта у детей с детским церебральным параличом.

#### **Материалы и методы:**

Для изучения поставленной цели были изучены мутации полиморфизмы генов фолатного цикла C677T в гене MTHFR, A1298C в гене MTHFR, A276G в гене MTR, II22Met в гене MTRR. На основании полученных результатов проведена оценка влияния данных полиморфизмов на нарушения когнитивных функций у детей с ДЦП. Исследовательскую группу составили 97 детей в возрасте от 2х до 10 лет, с различными формами ДЦП. Половое соотношение 3:2, 62 мальчиков и 35 девочек, состоящие на учете в Республиканской детской психоневрологической больнице имени У.К. Курбанова за период 2019-2022 годы. Группу контроля составили 90 здоровых детей. Диагноз был выставлен на основании неврологического, психологического статуса и МРТ головного мозга.

Важным вопросом исследований генетической предрасположенности многофакторных заболеваний является изучение влияния полиморфизмов генов на интеллектуальные нарушения. В связи с чем на данном этапе работы проведена стратификация по уровню нарушения интеллекта на 3 группы: 1) дети с задержкой этапов развития и специфическими расстройствами развития школьных навыков n=49 детей с ДЦП; 2) дети с сохраненным интеллектом, n=13; 3) дети с умственной отсталостью (легкой, умеренной, тяжелой) n= 35. Исследования доказали, влияние 2х полиморфизмов C677T А в гене MTHFR, A2756G в гене MTR являются значимыми в развитии нарушения интеллекта у обследованных детей с ДЦП.

По частоте встречаемости среди стратифицированных групп мутантный аллель Т полиморфизма C677T А в гене MTHFR статистически значимо в 5 раз чаще встречается у детей с ДЦП с сохраненным интеллектом чем в популяционной выборке: OR=4,9, 95%CI: 2,09-11,52;  $\chi^2=15,14$ ,  $p<0,001$ . Гомозиготное носительство полиморфного аллеля увеличивает риск ДЦП с сохраненным интеллектом почти в 8 раз: OR=7,64, 95%CI: 1,73-33,69;  $\chi^2=9,19$ ,  $p=0,003$ . В двух других подгруппах с более тяжелым нарушением интеллекта с задержкой этапов развития и умственной отсталостью значимо отличались от частот аллелей и генотипов в группе ИС, поэтому далее сопоставлены данные между группой с сохраненным интеллектом против группы с нарушенным интеллектом. Результат статистических сопоставлений показал, что Т аллель полиморфизма C677T А в гене MTHFR встречается у детей со средними и тяжелыми нарушениями интеллекта при ДЦП и почти в 3,5 раза меньше, чем у больных детей с сохраненным интеллектом (OR=0,29, 95%CI: 0,12-0,67;  $\chi^2=9,12$ ,  $p=0,003$ ), а при гомозиготном носительстве – в 5 раз меньше (OR=0,21, 95%CI: 0,05-0,84;  $\chi^2=5,64$ ,  $p=0,018$ ). В результате

носительство полиморфного аллеля является прогностически благоприятным фактором ДЦП, свидетельствующем о большей вероятности течения заболевания с сохранным интеллектом. С учетом отсутствия различий между популяционной выборкой и детей со средними и тяжелыми нарушениями интеллекта при ДЦП по полиморфизму C677T A в гене MTHFR можно сделать вывод, что данный полиморфизм является фактором риска ДЦП с сохранным интеллектом.

При оценке частоты встречаемости полиморфизма A2756G в гене MTR, выявлена связь с нарушением интеллекта. Статистически значимо мутантный G аллель является фактором грубого нарушения интеллекта у детей с ДЦП: в вероятность обнаружения у больных с умственно отсталостью полиморфного аллеля G увеличивается в 3 раза (OR=3,12, 95%CI: 1,67-5,83;  $\chi^2=13,33$ , p=0,0004) и в 5,5 раз - гомозиготного генотипа G/G (OR=5,44, 95%CI: 1,48-19,96;  $\chi^2=6,17$ , p=0,013).

При сопоставлении данных по распределению аллелей и генотипов по данному полиморфизму среди больных детей объединенных в одну группу как задержка этапов развития +специфические расстройства развития школьных навыков+ сохранный интеллект=62(n=62) показало, что G аллель статистически значимо более чем в 2 раза встречается реже, чем в группе УО (OR=0,47, 95%CI: 0,25-0,90;  $\chi^2=5,32$ , p=0,022), характеризуя данный полиморфизм как фактор риска ДЦП с грубым нарушением интеллекта.

#### Выводы:

- 1) полиморфизм A2756G в гене MTR является фактором риска развития ДЦП с грубым нарушением интеллекта.
- 2) Полиморфизм C677T A в гене MTHFR является фактором риска ДЦП с сохранным интеллектом
- 3) Определение значимых в развитии интеллекта полиморфизмов генов фолатного цикла C677T в гене MTHFR, A2756G в гене MTR способствуют прогнозу ранней диагностики и своевременному введению психологической коррекции у детей с ДЦП. Так как уровень нарушения интеллекта в последующем определяет тяжесть данной патологии.

#### Список литературы.

1. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с детским церебральным параличом. М.: СПР. 2013:28 с.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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): 210-6.

7. Ganesan V. Outcome and rehabilitation after childhood stroke. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; vol. 112: 1079-83.
8. Gibson C.S., Maclellan 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.
9. 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.
10. Schiariti 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

