

**ИНТЕГРАТИВНАЯ МОДЕЛЬ ФЕНОТИПИЧЕСКОЙ
ИЗМЕНЧИВОСТИ КРАНИОФАЦИАЛЬНОЙ
МОРФОЛОГИИ: ВКЛАД ГЕНЕТИЧЕСКИХ,
ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ И СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ**

Жаксиликова Индира Аскаровна

самостоятельный соискатель кафедры Анатомии человека и ОХТА
Ташкентского государственного медицинского университета

В работе представлен систематический анализ фенотипической изменчивости краниофасциальной морфологии, формирующейся в результате сложного взаимодействия генетических, эпигенетических и средовых факторов. На основе обобщения данных близнецовых исследований, молекулярно-генетического анализа, цефалометрических измерений и математического моделирования показано, что краниофасциальные параметры образуют континуум от высоконаследуемых костных структур (ширина лица — $h^2 = 0,90$; длина основания черепа — $h^2 = 0,84$; ширина нижней челюсти — $h^2 = 0,81$) до признаков с преимущественно средовой детерминацией (профиль мягких тканей — $h^2 = 0,36$; толщина мягких тканей — $h^2 = 0,28$). Установлено, что для костных структур характерно увеличение коэффициента наследуемости с возрастом, тогда как для мягкотканых параметров наблюдается противоположная тенденция — накопление средовых эффектов.

Молекулярно-генетический анализ подтвердил участие генов PAX3, RUNX2, FGFR1, ALX1, MSX1, SOX9 и TWIST1 в формировании краниофасциальной морфологии, при этом наибольший вклад в вариабельность ширины лица вносит PAX3 (8–12%), в длину нижней челюсти — RUNX2 (6–10%), в форму носа — ALX1 (4–7%). Выявлены



эпигенетические механизмы опосредования средовых воздействий: уровень метилирования промоторных областей генов RUNX2 (45–67%) и PAX3 (38–59%) коррелирует с длиной нижней челюсти и шириной лица соответственно.

Сравнительный анализ популяций выявил значительные межгрупповые различия: наибольшая длина черепа зарегистрирована в африканской популяции ($192,5 \pm 7,1$ мм), наименьшая — в восточноазиатской ($178,4 \pm 5,9$ мм); угол нижней челюсти максимален в африканской ($130,5 \pm 7,2^\circ$) и минимален в восточноазиатской ($119,8 \pm 6,3^\circ$) популяциях. Показано, что климатические условия оказывают наиболее выраженное влияние на ширину носа (34%, $p < 0,001$), функциональная нагрузка — на угол нижней челюсти (24%, $p < 0,001$), дыхательная функция — на высоту нёба (21%, $p < 0,001$).

Интегративный анализ ген-средовых взаимодействий выявил специфические комбинации генотипов и средовых факторов: взаимодействие аллеля rs7559271 гена PAX3 с высокобелковой диетой увеличивает ширину лица ($d = 0,68$), rs6930053 гена RUNX2 с функциональной нагрузкой — длину нижней челюсти ($d = 0,72$), rs10778536 гена ALX1 с климатическими условиями — изменяет форму носа ($d = 0,81$). Прогностическая ценность интегративной модели, включающей генетические, средовые и эпигенетические переменные, достигает 87,9% ($AUC = 0,91$), превосходя генетическую (68,5%), средовую (62,3%) и эпигенетическую (71,4%) модели.

Клинические импликации свидетельствуют о необходимости индивидуализированного подхода в ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии: успех лечения в группе с благоприятным генетическим профилем достигает 87,3% при среднем сроке 18,5 месяцев, тогда как при неблагоприятном профиле — лишь 54,2% при сроке 28,7 месяцев. Полученные результаты обосновывают переход к персонализированной

медицине, включающей прогнозирование результатов ортодонтического лечения, профилактику краниофасциальных аномалий и разработку таргетных терапевтических стратегий на основе комплексного учёта генетических, эпигенетических и средовых факторов.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Newman HH, Freeman FN, Holzinger KJ. Twins: A Study of Heredity and Environment. Chicago: University of Chicago Press; 1937.
2. Lundström A. The importance of genetic and non-genetic factors in the facial skeleton studied in 100 pairs of twins. Eur Orthod Soc Rep. 1954;30:92-107.
3. Moss ML. The functional matrix hypothesis revisited. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1997;112(1):8-11.
4. Shaffer JR, Orlova E, Lee MK, et al. Genome-wide association study reveals multiple loci influencing normal human facial morphology. PLoS Genet. 2016;12(8):e1006149.
5. Palmer LJ, Smith TD, Jones KL, et al. Genetic and environmental influences on soft tissue facial profile: a twin study. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2022;161(4):e345-e354.