ОБЗОРЫ

Jaksilikova Indira Askarovna – mustaqil izlanuvchi
Adilbekova Dilorom Baxtiyarovna – t.f.d., professor
Toshpulatov Sardorjon Sarvar o‘g‘li – talaba
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

KRANIOFASIAL MORFOLOGIYA: FENOTIPIK O‘ZGARUVCHANLIK VA UNGA TURLI OMILLARNING O‘ZARO TA’SIRI (ADABIYOTLAR SHARHI)

Annotatsiya. ***Maqsad:*** *So‘nggi yillardagi ma’lumotlar asosida kraniofasial morfologiyaning fenotipik o‘zgaruvchanligida genetik, epigenetik va muhit omillarining nisbiy hissasini baholash va dalillarning ishonchlilik darajasini aniqlash.*

Natijalar: *kraniofasial morfologiya o‘zgaruvchanligi bir butun "genetik" yoki "muhit" belgisi emas, balki tuzilma, yosh va o‘lchash usuliga bog‘liq mozaik xususiyatga ega [16, 21]. Egizaklar tadqiqotlarida skelet transversal o‘lchamlarida genetik omillar ustun bo‘lib, qoziq tishlararo kenglikda muhit ulushi 15 yoshda 84% ga yetdi [2]; tanglay va molyar sohadagi yoy kengligi yuqori additiv genetik nazoratga ega [22]; yuqori nafas yo‘llari o‘lchamlari kuchli genetik determinatsiyaga ega [23]. Multivariat GWAS tadqiqotlari yuz shakli bilan bog‘liq lokuslar sonini yuzlabgacha oshirdi (yevropaliklarda 203 va 188 lokus [25, 26], Sharqiy Osiyo kelib chiqishidagi shaxslarda 166 lokus [29]); ular kranial nerv qirrasi hujayralaridagi regulyator elementlar bilan bog‘liq [25]. Muhit omillaridan og‘iz orqali nafas olish [9, 28], uyquda nafas buzilishi [11], emizish va so‘rish odatlari [20], D vitamini yetishmovchiligi [8] va ovqat konsistensiyasi [7] tavsiflangan, biroq dalillar asosan kesma tadqiqotlar va kemiruvchilar modellariga tayanadi. Gen-muhit o‘zaro ta’sirining mexanistik dalillari hozircha asosan sichqon modellarida olingan [5, 14].*

Xulosa: *malokklyuziya genetikasi [1, 30], ortodontik asoratlarga moyillik [10] va sun’iy intellektga asoslangan sefalometriya [6, 19] individuallashtirilgan ortodontiya uchun asos yaratmoqda, ammo genetik profilga asoslangan prognostik modellar hali klinik tasdiqdan o‘tmagan; Markaziy Osiyo populyatsiyasi bo‘yicha ma’lumotlar yetishmaydi.*

Kalit so‘zlar: *kraniofasial morfologiya, fenotipik o‘zgaruvchanlik, irsiylanish, gen-muhit o‘zaro ta’siri, malokklyuziya, ortodontiya.*

Жаксиликова Индира Аскаровна – соискатель
Адилбекова Дилором Бахтияровна – д.м.н., профессор
Тошпулатов Сардоржон Сарвар угли – студент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

КРАНИОФАЦИАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ: ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА НЕЁ (Обзор литературы)

Аннотация. ***Цель исследования:*** *на основе данных последних лет оценить относительный вклад генетических, эпигенетических факторов и факторов окружающей среды в фенотипическую изменчивость краниофациальной морфологии, а также определить степень достоверности имеющихся научных доказательств.*

Результаты: *изменчивость краниофациальной морфологии не может быть однозначно отнесена исключительно к генетическим или средовым факторам, а характеризуется мозаичным характером, зависящим от анатомической структуры, возраста и метода измерения [16, 21]. Исследования близнецов показали преобладание генетических факторов в формировании поперечных размеров скелета, тогда как вклад факторов окружающей среды в вариабельность межклыковой ширины зубной дуги достигал 84% к 15-летнему возрасту [2]. Ширина зубной дуги в области нёба и моляров характеризуется высоким уровнем аддитивного генетического контроля [22], а размеры верхних дыхательных путей обладают высокой степенью генетической детерминации [23]. Многомерные исследования полногеномных ассоциаций (GWAS) позволили увеличить число выявленных локусов, связанных с формой лица, до нескольких сотен: 203 и 188 локусов в популяциях европейского происхождения [25, 26] и 166 локусов у лиц восточноазиатского происхождения [29]. Эти локусы связаны с регуляторными элементами, активными в клетках нервного гребня [25]. Среди факторов окружающей среды описано влияние дыхания через рот [9, 28], нарушений дыхания во время сна [11], грудного вскармливания и сосательных привычек [20], дефицита витамина D [8], а также консистенции пищи [7]. Однако имеющиеся доказательства преимущественно основаны на поперечных исследованиях и экспериментах на моделях грызунов. Механистические доказательства взаимодействия генетических факторов с факторами окружающей среды на данный момент получены преимущественно в исследованиях на мышах [5, 14].*

Заключение: *исследования генетических основ малокклюзии [1, 30], предрасположенности к ортодонтическим осложнениям [10] и применение искусственного интеллекта в цефалометрическом анализе [6, 19] создают основу для персонализированного ортодонтического лечения. Однако прогностические модели, основанные на генетическом профиле, пока не прошли клиническую валидацию. Кроме того, сохраняется дефицит данных о популяциях Центральной Азии.*

Ключевые слова: *краниофациальная морфология, фенотипическая изменчивость, наследуемость, взаимодействие генов и факторов окружающей среды, малокклюзия, ортодонтия.*

Jaksilikova Indira Askarovna – independent researcher
Adilbekova Dilorom Bakhtiyarovna – D.M.Sc., professor
Toshpulatov Sardorjon Sarvar ugli – student
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

CRANIOFACIAL MORPHOLOGY: PHENOTYPIC VARIABILITY AND THE INTERACTION OF VARIOUS FACTORS INFLUENCING IT (A LITERATURE REVIEW)

Abstract. Objective: *To assess the relative contributions of genetic, epigenetic, and environmental factors to phenotypic variability in craniofacial morphology and to determine the strength of the available evidence based on recent research findings.*

Results: *Variability in craniofacial morphology cannot be attributed exclusively to either genetic or environmental factors; rather, it exhibits a mosaic pattern that depends on the anatomical structure, age, and measurement method [16, 21]. Twin studies have demonstrated the predominance of genetic factors in transverse skeletal dimensions, whereas the contribution of environmental factors to variation in intercanine width reached 84% by the age of 15 years [2]. Dental arch width in the palatal and molar regions is subject to strong additive genetic control [22], while upper airway dimensions exhibit a high degree of genetic determination [23]. Multivariate genome-wide association studies (GWAS) have expanded the number of identified loci associated with facial shape to several hundred, including 203 and 188 loci in populations of European ancestry [25, 26] and 166 loci in individuals of East Asian ancestry [29]. These loci are associated with regulatory elements in neural crest cells [25]. Environmental factors reported to influence craniofacial morphology include mouth breathing [9, 28], sleep-disordered breathing [11], breastfeeding and sucking habits [20], vitamin D deficiency [8], and food consistency [7]. However, the available evidence is based predominantly on cross-sectional studies and rodent models. Mechanistic evidence for gene–environment interactions has so far been obtained mainly from mouse models [5, 14].*

Conclusion: *Research into the genetic basis of malocclusion [1, 30], susceptibility to orthodontic complications [10], and artificial intelligence-based cephalometric analysis [6, 19] provides a foundation for individualized orthodontic treatment. However, prognostic models based on genetic profiles have not yet undergone clinical validation. Furthermore, data on Central Asian populations remain limited.*

Keywords: *craniofacial morphology, phenotypic variability, heritability, gene–environment interactions, malocclusion, orthodontics.*

Mavzuning dolzarbligi. Kraniofasial morfologiya inson organizmining eng murakkab ko‘p komponentli tuzilmalaridan biri bo‘lib, uning fenotipik ifodalanishi genetik, epigenetik va muhit omillari o‘zaro ta’sirining natijasidir [16, 21]. Inson yuzi va bosh suyagi shakli yuqori darajada o‘zgaruvchan; bu o‘zgaruvchanlikni belgilovchi omillarni bilish yuz-jag‘ tizimining normal tuzilishi va patologik holatini tushunish, davolash rejalarini tuzish hamda rekonstruktiv usullarni takomillashtirish uchun zarur [16]. Embrional rivojlanishda kraniofasial tuzilmalar asosan kranial nerv qirrasi (neyral qirra) hujayralaridan shakllanadi; bu hujayralarning migratsiyasi, proliferatsiyasi va differensiyalanishi transkripsion omillar, signal yo‘llari hamda epigenetik dasturlar tomonidan muvofiqlashtiriladi [21]. Yuz va miya shakli ham o‘zaro bog‘liq: yuz shakli bilan bog‘liq lokuslarning bir qismi miya shakliga ham ta’sir qiladi, bu embrional davrda yuz va miya bir-birining shakllanishiga ta’sir qilishini ko‘rsatadi [17]. Shu sababli kraniofasial fenotipni faqat "genlar" yoki faqat "muhit" bilan izohlab bo‘lmaydi: genetik moyillik rivojlanish jarayonida muhit ta’siri bilan o‘zaro ta’sirlashib, yakuniy morfologiyani belgilaydi [5, 21]. So‘nggi yillarda bu yo‘nalishning metodologik asosi o‘zgardi. Egizaklar va oilaviy tadqiqotlarning klassik yondashuvi uch o‘lchamli fenotiplash va multivariat genom bo‘yicha assotsiatsiya tadqiqotlari (GWAS) bilan to‘ldirildi; ular yuzning normal o‘zgaruvchanligi bilan bog‘liq yuzlab genetik lokuslarni aniqladi [16, 25, 26, 29]. Shu bilan birga, nafas olish tarzi, so‘rish odatlari, ovqatlanish va funksional yuklama kabi muhit omillarining ta’siri turli tuzilmalarda turlicha ekanligi hamda uni miqdoriy baholashning metodologik murakkabligi qayd etilmoqda [2, 7, 9, 20]. Shunga qaramay, mavjud ma’lumotlarda to‘rtta muhim bo‘shliq saqlanib qolmoqda.

Birinchidan, irsiylanish ko‘rsatkichlari tuzilma, yosh va baholash usuliga qarab sezilarli farq qiladi: masalan, qoziq tishlararo kenglikda muhit

ulushi 15 yoshda 84% ga yetsa [2], tishlov kamarining molyar sohasidagi kengligi yetilgan egizaklarda yuqori additiv genetik nazoratga ega [22]; shu sababli kraniofasial tizim uchun yagona "irsiylanish darajasi" haqida gapirish noto‘g‘ri.

Ikkinchidan, genetik tadqiqotlarning katta qismi yevropalik kelib chiqishdagi guruhlarda o‘tkazilgan, boshqa populyatsiyalar bo‘yicha ma’lumotlar esa yaqinda to‘planishni boshladi [1, 3, 29].

Uchinchidan, gen-muhit o‘zaro ta’sirining aniq mexanizmlari asosan eksperimental modellarda o‘rganilgan, odamlarda esa bunday dalillar cheklangan [5, 14].

To‘rtinchidan, genetik va raqamli (uch o‘lchamli tasvirlash) yondashuvlarning klinik ortodontiyaga integratsiyasi hali dastlabki bosqichda [6, 15, 19].

Tadqiqotning maqsadi. So‘nggi yillardagi ilmiy adabiyotlar asosida kraniofasial morfologiyaning fenotipik o‘zgaruvchanligida genetik va muhit omillarining nisbiy hissasini tahlil qilish, dalillarning ishonchlilik darajasini baholash hamda ularning ortodontiya va yuz-jag‘ jarrohligi uchun klinik ahamiyatini asoslashdan iborat.

Tahlilga kiritilgan 30 ta manba dizayni bo‘yicha quyidagicha taqsimlandi: 7 ta genom bo‘yicha assotsiatsiya tadqiqoti [1, 17, 24, 25, 26, 27, 29], 4 ta egizaklar tadqiqoti [2, 18, 22, 23], 3 ta klinik kuzatuv tadqiqoti [4, 8, 10], 1 ta mashinaviy o‘rganish tadqiqoti [15], 1 ta eksperimental model tadqiqoti [5], 5 ta tizimli sharh va meta-tahlillar [6, 7, 11, 19, 20] va 9 ta tahliliy adabiyotlar sharhi [3, 9, 12, 13, 14, 16, 21, 28, 30] (1-jadval). Natijalar to‘rtta guruhga ajratildi: irsiylanish, molekulyar-genetik arxitektura, muhit omillari va klinik ahamiyat. Har bir guruhda manbalar bir xil o‘qlar bo‘yicha solishtirildi: o‘rganilgan tuzilma, populyatsiya va yosh, dizayn va namuna hajmi. Bu yondashuv ayrim tadqiqotlar natijalari nega bir-biriga mos kelmasligini, ya’ni farq biologik yoki metodologik sabablarga bog‘liqligini aniqlash imkonini beradi.

1-jadval.

Tahlilga kiritilgan manbalarning xarakteristikasi

№	Manba	Dizayn va namuna	Asosiy topilma
1	Alade va boshq., 2026	GWAS, 5 ta ko‘p millatli kogort, n = 3 405	Genom bo‘yicha ahamiyatli lokuslar: 11q22.3 (II sinf, OR = 3,12) va 3p24.3 (multiplanar malokklyuziya, OR = 2,4)
2	Al-Obaidi va boshq., 2025	Egizaklar (MZ/DZ), yevropalik, 9, 12 va 15 yosh, postero-anterior sefalometriya	Skelet transversal o‘lchamlarda genetik ta’sir ustun; qoziq tishlararo kenglikda 15 yoshda muhit ulushi 84%
3	Alshehhi va boshq., 2023	Tahliliy sharh	DNK asosida yuzni prognoz qilish usullari; genetik assotsiatsiyalarning ko‘pchiligi bir jinsli populyatsiyalarda aniqlangan
4	Boo Gordillo va boshq., 2024	Pilot tadqiqot, 3–5 yoshli 25 bola	Ovqatlanish odatlari va jag‘ o‘lchamlari o‘rtasida ishonchli bog‘liqlik (p = 0,001);
5	Fitriasari va boshq., 2025	Tcof1+/– sichqon modeli	Tcof1 oqsili darajasi va reaktiv kislorod turlari (ROS) turli genetik fonlarda fenotip og‘irligi bilan bog‘liq
6	Hendrickx va boshq., 2024	Tizimli sharh va meta-tahlil (sefalometriya)	2D tasvirlarda o‘rtacha xato 1,39 mm (95% DI: 0,85–1,92), 2 mm klinik chegaradan past
7	Karamani va boshq., 2022	Tizimli sharh, eksperimental tadqiqot	Ovqat konsistensiyasi pastki jag‘ morfologiyasiga ta’sir qiladi; ayrim o‘lchamlar bo‘yicha natijalar qarama-qarshi
8	Leszczyszyn va boshq., 2021	Prospektiv tadqiqot	D3 vitamini yetishmovchiligi 75,4% da; tor yuqori yoy uchun OR = 4,94, kesishgan prikus uchun OR = 6,16
9	Lin va boshq., 2022	Qisqa sharh	Og‘iz orqali nafas olishning ta’siri etiologiyaga qarab turlicha;
10	Liu J. va boshq., 2024	Assotsiatsiya tadqiqoti, 77 koreyalik bemor, ekstremal fenotip	Ortodontik davolashdan keyingi ildiz rezorbsiyasi (EARR) uchun genetik polimorfizmlar izlangan
11	Liu Y. va boshq., 2023	Tizimli sharh va meta-tahlil, bolalarda uyquda obstruktiv apnoe	O‘rtacha farq: sagittal yoriq 0,86, ANB 1,78, FH-MP 3,65 (kasal bolalarda katta)
12	Lone va boshq., 2023 (I sinf)	Sharh	Genetik, muhit va og‘iz odatlari omillari; MSX1, PAX9, AXIN2 variantlari
13	Lone va boshq., 2023 (ochiq prikus)	Sharh	Ochiq prikusning ko‘p omilli etiologiyasi; Collaborative Cross sichqon modellari

14	Lone va boshq., 2023 (sichqon)	Sharh	Sichqon modellaridagi QTL va genlar; GHR polimorfizmlari pastki jag‘ shoxi balandligi bilan bog‘liq
15	Midlej va boshq., 2024	Arab bemorlarida II va III skelet sinf	Sefalometrik parametrlar tahlil qilindi
16	Naqvi va boshq., 2022	Sharh	Mendel sindromlari, GWAS va yuz shaklini fenotiplash yondashuvlari
17	Naqvi va boshq., 2021	Multivariat GWAS, 19 644 yevropa-lik	Miya shakliga ta’sir qiluvchi 472 lokusning 76 tasi yuz shakli bilan ham bog‘liq
18	Park va boshq., 2021	Egizaklar, 40 juft koreyalik katta yoshli	I va II skelet sinfda irsiylanishi yuqori bo‘lgan belgilar turlicha
19	Ribas-Sabartés va boshq., 2024	Tizimli sharh, 13 ta tadqiqot	CNN algoritmlarining aniqligi 64,3–97,3%; ortodontlar aniqligiga hali yetmagan
20	Sadoun va boshq., 2024	Tizimli sharh, 21 ta tadqiqot	Emizish malokklyuziyadan himoya qiladi; uzoq muddatli so‘rish odatlari xavfni oshi-radi
21	Selleri va Rijli, 2023	Sharh	Nerv qirrasi hujayralarining genetik va epi-genetik boshqaruvi
22	Šidlauskienė va boshq., 2024	Egizaklar, 50 MZ va 35 DZ juft, o‘rtacha yosh 17,95	Tanglay balandligi (a^2 = 0,8) va molyar soha-dagi yoy kengligi (a^2 = 0,86) yuqori irsiyla-nuvchan
23	Šidlauskienė va boshq., 2023	Egizaklar, 94 juft (50 MZ, 44 DZ), 22 sefalometrik o‘zgaruvchi	Yuqori nafas yo‘llari o‘lchamlari o‘rta va yuqori genetik determinatsiyaga ega (a^2 = 0,64 va 0,5)
24	Vanneste va boshq., 2024	Multivariat GWAS, 43 axondropla-ziya va 8 246 nazorat	Sindromga xos yuz o‘qi bo‘yicha poligen asos; Mendel va murakkab variatsiya bir xil o‘qlarda ta’sir qiladi
25	White va boshq., 2021	Multivariat GWAS meta-tahlil, 8 246 yevropalik	203 ta genom bo‘yicha ahamiyatli signal (120 tasi tadqiqot bo‘yicha ham ahamiyatli)
26	Xiong va boshq., 2025	Kombinatsiyalangan GWAS, 11 662 yevropalik; xitoyliklarda replikat-siya (n = 9 674)	188 lokusda 253 SNP; xitoyliklarda 70% tas-diqlandi
27	Yuan va boshq., 2024	GWAS, 8 246 yevropalik; fenotiplash strategiyalarini solishtirish	Turli fenotiplash strategiyalari turli genetik ta’sirlarni qamrab oladi
28	Zhang J. va boshq., 2024	Sharh	Adenoid vegetatsiyasi, og‘iz orqali nafas olish va "adenoid yuz" o‘rtasidagi bog‘liqlik
29	Zhang M. va boshq., 2022	GWAS, Sharqiy Osiyo kelib chiqishi-dagi shaxslar, 3D tasvirlar	166 lokusda 244 variant (62 tasi yangi); 13 variant Yevropa va Sharqiy Osiyo farqlari bi-lan bog‘liq
30	Zohud va boshq., 2023	Sharh	III skelet sinf bilan bog‘liq 53 ta gen

Egizaklar dizayni kraniofasial belgilarning genetik va muhit komponentlarini ajratishning asosiy usuli bo‘lib qolmoqda. To‘rtta egizaklar tadqiqoti [2, 18, 22, 23] bir-biridan o‘lchangan tuzilma, ishtirokchilar yoshi, namuna hajmi va statistik modeli bilan farq qiladi (2-jadval); shu sababli ularning natijalari faqat shu o‘qlar bo‘yicha so-lishtirilganda to‘g‘ri talqin qilinadi.

2-jadval.

Egizaklar tadqiqotlarining solishtirma xarakteristikasi

Ko‘rsatkich	**[2] Al-Obaidi, 2025**	**[22] Šidlauskienė, 2024**	**[23] Šidlauskienė, 2023**	**[18] Park, 2021**
Ishtirokchilar	Yevropalik MZ/DZ egi-zaklar, 9, 12 va 15 yosh	O‘rtacha yosh 17,95 ± 2,83	Voyaga yetgan	Koreyalik katta yoshlilar
Namuna	MZ va DZ juftlar	50 MZ va 35 DZ juft	50 MZ va 44 DZ juft	14 MZ va 6 DZ juft (har bir skelet sinfda)
Tuzilma	Transversal skelet va tish o‘lchamlari (PA sefalometriya)	Tanglay va tishlov kamari (raqamli model)	Yuqori va pastki na-fas yo‘llari (sefalometriya)	33 sefalometrik o‘zgaruvchi

Baholash modeli	Genetik va muhit komponentlari, uch yosh nuqtasida	a^2 va d^2 (additiv va dominant)	GSEM, a^2	ACE
Asosiy topilma	Skeletda genetik ustunlik; qoziq tishlararo kenglikda muhit 15 yoshda 84%	Tanglay balandligi a^2 = 0,8; molyar yoy kengligi a^2 = 0,86	Yuqori yo‘llar a^2 = 0,64 va 0,5; pastki yo‘llar asosan muhit	Irsiylanishi yuqori belgilar I va II sinfda farq qiladi

[22, 23] tadqiqotlarda ishtirokchilar yoshi o‘xshash bo‘lgani uchun natijalarni nisbatan to‘g‘ri solishtirish mumkin: molyar sohadagi yoy kengligi (a^2 = 0,86) va tanglay balandligi (a^2 = 0,8) tanglay yuzasi (0,61) va hajmi (0,69) hamda yuqori nafas yo‘llari o‘lchamlaridan (0,64 va 0,5) yuqori additiv genetik nazoratga ega. Shunday qilib, bir xil yoshdagi guruhlarda ham irsiylanish tuzilmalar bo‘yicha taxminan 0,5 dan 0,86 gacha oraliqda o‘zgaradi; eng yuqori qiymatlar to‘g‘ri chiziqli transversal o‘lchamlarga, nisbatan pastlari esa yumshoq to‘qima va funksional holat bilan chambarchas bog‘liq hajmiy yoki ko‘p komponentli o‘lchamlarga to‘g‘ri keladi. Pastki nafas yo‘llari parametrlari esa asosan muhit omillari bilan belgilangan [23], ya’ni bitta funksional tizim ichida ham yuqori va pastki sathlar bo‘yicha irsiylanish farq qiladi.

[2]ning tadqiqotida ko‘p transversal o‘lchamlarda genetik ta’sir erta yoshdan sezilarli bo‘lib, skelet o‘lchamlarida ustun bo‘lgan, qoziq tishlararo kenglikda esa muhit ulushi 9–15 yosh oralig‘ida ortib, 15 yoshda 84% ga yetgan. Voyaga yetgan guruhda esa tish yoyining molyar sohasi kengligi yuqori irsiylanuvchan [22]. Bu farq ikki yo‘l bilan izohlanishi mumkin: birinchidan, yosh va tish yoyining rivojlanish bosqichi (o‘smirlik davrida o‘zgaruvchi okklyuziya) o‘lchamlarning muhit sezgirligini oshirishi mumkin [2]; ikkinchidan, qoziq tishlar sohasi bilan molyar soha anatomik jihatdan turlicha: qoziq va premolyar sohalarida milk chizig‘idagi kengliklar uchun faqat o‘rtacha dominant genetik ta’sir qayd etilgan (d^2 = 0,5 va 0,78–0,81) [22].

[18] ning tadqiqotlari irsiylanishi yuqori belgilar to‘plami skelet sinfga bog‘liq ekanini ko‘rsatdi: I sinfda yuz anteroposterior xarakteristikalari, kesuvchi tishlar nishabligi, pastki jag‘ tanasi uzunligi va bosh suyagi asosi burchaklari; II sinfda esa vertikal yuz balandligi, jag‘ shoxi balandligi, pastki jag‘ uzunligi va bosh suyagi asosi uzunligi. Bu natija irsiylanish ko‘rsatkichi shartli, ya’ni muayyan fenotipik xususiyatga bog‘liq ekanini bildiradi; shu sababli umumiy populyatsiya uchun hisoblangan h^2 ni ma’lum skelet sinfdagi bemorlarga ko‘chirish asossiz bo‘lishi mumkin. Biroq bu ishda har bir guruhda atigi 14 MZ va 6 DZ juft bo‘lgani uchun ishonch oralig‘i keng bo‘lishi kutiladi va natijalar kattaroq kogortlarda tasdiqlanishi zarur [18]; qiyoslash uchun [22] va [23] da 85–94 juft ishtirok etgan. Faqat [22] tadqiqotida jinsiy dimorfizm baholangan: erkaklarda yoy kengligi, tanglay yuzasi va hajmi ayollarnikidan katta. Boshqa tadqiqotlar bo‘yicha jinsga xos natijalar tanlangan manbalar tavsifida keltirilmagan, shu sababli irsiylanishning jinsga bog‘liqligi bo‘yicha qiyosiy ma’lumotlar cheklangan.

Egizaklar tadqiqotlari irsiylanish darajasini baholasa, GWAS aynan qaysi genom hududlari yuz va jag‘ shakliga hissa qo‘shishini aniqlaydi. Yetti genomik tadqiqot [1, 17, 24, 25, 26, 27, 29] populyatsiya, namuna hajmi, fenotiplash strategiyasi va natijaviy ko‘rsatkichlari bo‘yicha farq qiladi (3-jadval).

3-jadval.

Genom bo‘yicha assotsiatsiya tadqiqotlarining solishtirma xarakteristikasi

Manba	Populyatsiya	Namuna	Fenotip	Asosiy topilma	Asosiy cheklov
[25] White, 2021	Yevropalik	8 246	Multivariat yuz shakli	203 signal (120 tasi tadqiqot bo‘yicha ham ahamiyatli); nerv qirrasi hujayralarida enhanser boyishi	Faqat yevropalik
[26] Xiong, 2025	Yevropalik; xitoyliklarda replikatsiya	11 662; replikatsiya 9 674	946 yuz belgisi	188 lokusda 253 SNP; belgi bo‘yicha o‘zgaruvchanlikning 7,9% gacha qismi; replikatsiya 70%	Izohlangan ulush kichik; ko‘p millatli emas
[29] Zhang M., 2022	Sharqiy Osiyo kelib chiqishi	—	3D yuz tasvirlari	166 lokusda 244 variant (62 tasi yangi); 13 variant Yevropa–Sharqiy Osiyo farqi bilan bog‘liq	Faqat ikki populyatsiya (Sharqiy Osiyo va Yevropa) solishtirilgan

[17] Naqvi, 2021	Yevropalik	19 644	Miya va yuz shakli	Miya shakliga ta’sir qiluvchi 472 lokusning 76 tasi yuz shakli bilan ham bog‘liq	Faqat yevropalik
[24] Vanneste, 2024	Yevropalik	43 axondroplaziya va 8 246 nazorat	Sindromga xos yuz o‘qi	Axondroplaziyaga o‘xshash yuz o‘zgaruvchanligi umumiy aholida ham poligen	Sindrom guruhi juda kichik
[27] Yuan, 2024	Yevropalik	8 246	Bir o‘lchovli strategiyalar	Turli strategiyalar turli genetik ta’sirlarni qamrab oladi	Metodologik yo‘nalish
[1] Alade, 2026	Ko‘p millatli (4 mintaqa)	3 405	Malokklyuziya (sinflar, multiplanar)	11q22.3 (II sinf, OR = 3,12), 3p24.3 (multiplanar, OR = 2,4)	Yuz GWASiga nisbatan kichik namuna

Sharqiy Osiyo kelib chiqishidagi shaxslarda aniqlangan variantlarning yuz shakliga ta’siri yevropaliklarga umumlashtirilishi mumkin bo‘ldi, 13 variant esa ikki populyatsiya o‘rtasidagi yuz shakli farqlari bilan bog‘liq bo‘lib, burun shaklidagi farq yo‘naltirilgan tanlanish bilan tushuntirilishi mumkinligi ko‘rsatildi [29]. [26] ning tadqiqotlarida yevropaliklarda topilgan SNP (bir nukleotidli polimorfizm) larning 70% xitoyliklarda ham tasdiqlanganini bildirdi [26]. Ikki natija birgalikda yuz morfologiyasining genetik asosi populyatsiyalar o‘rtasida katta qismda umumiy, ammo muayyan qismi populyatsiyaga xos va tanlanish ta’sirida shakllangan degan tushunchani beradi [26, 29]. Bundan Markaziy Osiyo populyatsiyasi uchun amaliy xulosa: umumiy variantlar ularda ham ishlashi kutiladi, ammo populyatsiyaga xos komponent noma’lum bo‘lib qolmoqda, chunki tanlangan manbalarda bu mintaqa vakillari yo‘q [3, 29]. Sindromga xos yondashuv axondroplaziyaga o‘xshash yuz o‘zgaruvchanligi ham umumiy, ham aholida poligen asosga ega ekanini ko‘rsatdi; bu murakkab va Mendel genetik o‘zgaruvchanlik bir xil rivojlanish o‘qlarida ta’sir qilishini bildiradi [24]. Fenotiplash strategiyalarining taqqoslanishi esa bir o‘lchovli usullar (antropometrik o‘lchamlar, bosh komponentlar tahlili) turli ta’sirlarni qamrab olishini, tasodifiy yuz "gestaltlari"ga o‘xshashlik bo‘yicha ko‘plab GWASlarni birlashtirish esa eng ko‘p mustaqil lokus topishini ko‘rsatdi [27]. Ya’ni natijalarni solishtirishda faqat lokuslar soniga emas, qaysi fenotipik o‘lchov qo‘llanganiga ham e’tibor berish kerak.

Miya shakliga ta’sir qiluvchi 472 lokusning 76 tasi yuz shakliga ham ta’sir qiladi va ular orasida kraniofasial rivojlanishda ishtirok etuvchi transkripsion omillar hamda signal yo‘llari a’zolari mavjud [17]. Bu kraniofasial anomaliyalarda miya o‘zgarishlari bilan bog‘liqlik ehtimolini ko‘rsatadi, yuz morfologiyasini tahlil qilishda esa miya rivojlanishi bilan umumiy genetik asosni inobatga olish zarur [17].

Yuz shaklining uzluksiz o‘lchamlari bilan taqqoslaganda malokklyuziyaning ikkilik belgisi bo‘yicha tadqiqotda alohida lokuslar katta nisbiy xavf bilan bog‘liq bo‘lib chiqdi: 11q22.3 lokusi II sinf uchun OR = 3,12, 3p24.3 lokusi multiplanar malokklyuziya uchun OR = 2,4; ular PDGFD va SGO1-AS1 genlari uchun miqdoriy belgi lokuslari bo‘lib, bu genlar yuz rivojlanishi davomida ifodalanadi [1].

Epigenetik dalillar ikki xil manbadan olingan, ularning kuchi esa farq qiladi. Birinchisi — rivojlanish biologiyasi: [21]ga ko‘ra, multiomik va bir hujayrali texnologiyalar genlar, transkripsion regulyator tarmoqlar va epigenetik landshaftlarni yuz shakllanishi hamda uning o‘zgaruvchanligi bilan bog‘lash imkonini beradi; markaziy rolni kranial nerv qirrasi hujayralari o‘ynaydi. Ikkinchisi — genetik assotsiatsiya: yuz o‘zgaruvchanligi bilan bog‘liq variantlar atrofida nerv qirrasi hujayralaridagi enhanser faolligi boyitilgan [25]. Bu ikki yo‘nalish bir-birini to‘ldiradi: GWAS "qaysi soha" ekanini, rivojlanish biologiyasi esa "qaysi hujayrada va qaysi bosqichda" ekanini ko‘rsatadi [21, 25]. Shu sababli yuz shaklining irsiy farqlari ko‘p hollarda oqsil tuzilishini emas, rivojlanishning muayyan bosqichida gen faolligini sozlovchi regulyator sohalarni o‘zgartirishi mumkin.

Muhit ta’sirining epigenetik gipotezasi uchun bu nazariy asos yaratadi, ammo odamlarda kraniofasial normal variatsiya uchun u hali bevosita isbotlanmagan. Epigenom bo‘yicha assotsiatsiya tadqiqotlari (EWAS) skelet malokklyuziyalari bo‘yicha sharhlarda tavsiya qilingan yo‘nalish bo‘lib, GWAS va ekspressiya tahlillarini to‘ldirishi kutiladi [13, 30]. DNK metillanishi bo‘yicha eng takrorlanadigan natijalar yoshni bashorat qilish sohasidan olingan; bu yuzni DNK asosida bashorat qilishda yoshni hisobga olish zarurligini ko‘rsatadi [3]. Shunday qilib, epigenetik dalillar darajasi rivojlanish biologiyasi va genomik regulyator sohalar uchun nisbatan kuchli, odam kraniofasial morfologiyasi bilan bog‘liq muayyan metillanish ko‘rsatkichlari uchun esa tanlangan manbalarda takrorlangan miqdoriy dalil yo‘q; epigenetik diagnostika va terapiya imkoniyatlari hozircha gipoteza darajasida.

Muhit omillari orasida eng yuqori darajali dalil uyquda apnoe [11], so‘rish va emizish odatlari [20] va (kemiruvchilar uchun) ovqat konsistensiyasi [7] bo‘yicha mavjud; og‘iz orqali nafas olish bo‘yicha

asosan sharhlar [9, 28], D vitamini va ovqatlanish odatlari bo‘yicha esa klinik yoki pilot tadqiqotlar [4, 8] mavjud. Bu tartibni hisobga olmasdan omillarni "ta’sir kuchi" bo‘yicha taqqoslash noto‘g‘ri xulosaga olib keladi. D3 vitamini yetishmovchiligi bo‘yicha OR qiymatlari katta (4,94–6,16) [8], uyquda apnoe bo‘yicha esa o‘rtacha farqlar nisbatan kichik (sagittal yoriq 0,86; ANB 1,78; FH-MP 3,65) [11]. Bu ikki ko‘rsatkich turli shkalalarda ifodalangani uchun bevosita solishtirilmaydi; qo‘shimcha ravishda, kichik klinik tanlamadagi OR qiymatlari yirik meta-tahlildagi o‘rtacha farqlarga qaraganda kamroq barqaror bo‘lishi kutiladi.

Og‘iz orqali nafas olish, adenoid vegetatsiyasi va atipik kraniofasial rivojlanish o‘rtasida o‘zaro kuchaytiruvchi "xavfli halqasimon munosabat" mavjudligi ta’kidlanadi [28]. Bunga yana bir omil qo‘shish mumkin: yuqori nafas yo‘llari o‘lchamlari kuchli genetik determinatsiyaga ega [23], shu sababli kuzatiladigan bog‘liqlikning bir qismi umumiy irsiy moyillik bilan (tor nafas yo‘llari va muayyan kraniofasial xususiyatning birga irsiylanishi) izohlanishi mumkin. Natijada ushbu bog‘liqlik uchta konkurent tushuntirish bilan mos keladi: (1) nafas yo‘li obstruksiyasi jag‘ rivojlanishini o‘zgartiradi [9, 28]; (2) kraniofasial konfiguratsiya nafas yo‘llari torayishiga olib keladi; (3) ikkala belgi umumiy genetik asosga ega [23]. Sharhlarda [9, 28] bu uchala tushuntirishni ajratadigan dizaynlar keltirilmagan; ularni ajratish uchun genetik jihatdan nazorat qilingan (egizaklar yoki oilaviy) uzoq muddatli tadqiqotlar amalga oshirilishi zarur.

Kalamushlarda ovqat konsistensiyasi pastki jag‘ morfologiyasiga ta’sir qilishi tizimli sharhda tasdiqlangan, ammo ayrim ko‘rsatkichlar bo‘yicha natijalar qarama-qarshi [7]. Odamlarda ushbu g‘oya bo‘yicha dalillar 3–5 yoshli 25 bola ishtirokidagi pilot tadqiqot [4] va D3 vitamini bo‘yicha klinik tadqiqot [8] bilan cheklangan. Ya’ni funksional yuklama gipotezasi hayvonlarda mexanistik jihatdan qo‘llab-quvvatlanadi, odamlarda esa uning miqdoriy tasdig‘i yetarli emas [4, 7, 8].

[20] ning tadqiqotida sun’iy oziqlantirilgan bolalarda malokklyuziya ehtimoli emizilgan bolalarnikidan yuqori, uzoq muddatli noozuqaviy so‘rish odatlari esa malokklyuziya ehtimolini oshirishi ko‘rsatilgan; bola qancha uzoq emizilsa o‘rta og‘ir malokklyuziya xavfi shuncha past bo‘lgan. Bu omil boshqalarga nisbatan eng izchil yo‘nalishga ega, biroq tadqiqotda oila ijtimoiy-iqtisodiy holati kabi chalg‘ituvchi omillar bu bog‘liqlikni sababiy deb talqin qilishga imkon bermaydi. Egizaklar tadqiqotida tish transversal o‘lchamlari bo‘yicha muhit ta’siri o‘smirlik davrida ortishi, skelet o‘lchamlarida esa genetik ustunlik saqlanishi ko‘rsatilgan [2]. Bu qarama-qarshilik emas, tuzilmaga xos farqni aks ettirishi mumkin: tishlar o‘z holati bo‘yicha lab-til-yonoq muskullari bosimi va odatlarga ko‘proq bog‘liq bo‘lishi mumkin.

Gen-muhit o‘zaro ta’siri (G×E) additiv ta’sirdan farq qiladi: bir xil muhit omili turli genotiplarda turli fenotipik natija beradi. Manbalar G×E ga nisbatan uch xil dalil darajasida joylashgan.

Birinchi daraja: eksperimental modellar. Eng ishonchli dalil Tcof1+/– sichqon modelidan olingan (Treacher Collins sindromi modeli): Tcof1 oqsilining endogen darajasi va reaktiv kislorod turlari (ROS) darajasi turli genetik fonlarda fenotip og‘irligi bilan bog‘liq bo‘lib chiqdi; mualliflar ROS va genom beqarorligi tug‘ma kraniofasial anomaliyalarning o‘zgaruvchanligi va og‘irligini modulyatsiya qilishini xulosa qilgan [5]. Tug‘ma kraniofasial anomaliyalar oila ichida va oilalar o‘rtasida sezilarli fenotipik farq bilan namoyon bo‘lishi bu mexanizmning klinik ahamiyatini ko‘rsatadi [5]. Sichqon populyatsiyalari genetik komponentni muhit ta’siridan ajratib o‘rganish uchun nazorat qilinadigan tizim sifatida taklif etiladi [13, 14].

Ikkinchi daraja: umumiy etiologik tushuncha. Malokklyuziya va skelet deformatsiyalarining ko‘p omilli etiologiyasi, ya’ni genetik, muhit va ijtimoiy omillarning birgalikdagi ta’siri sharhlarda izchil ta’kidlanadi [12, 13, 14, 30]. Ochiq prikus bo‘yicha sharhda jag‘ o‘sishi, tish chiqishi va okklyuziya jarayonlarida ishtirok etuvchi genlar va signal yo‘llari bilan birga epigenetik omillar ham ahamiyatli ekani qayd etilgan [13].

Uchinchi daraja: odamlarda kuzatuv dalili. Nafas olish, ovqatlanish, D3 vitamini, so‘rish odatlari bo‘yicha inson tadqiqotlari [4, 8, 11, 20] muhit omilini asosan genotipni hisobga olmay baholaydi; shu sababli ular G×E ni emas, muhit omilining o‘rtacha ta’sirini ko‘rsatadi.

Hayvon modellarida G×E mexanizmi tajribaviy ko‘rsatilgan [5], odamlarda esa tanlangan manbalarda aniq genotip (masalan, ma’lum bir nukleotidli polimorfizm) va aniq muhit omili (masalan, ma’lum bir ovqat turi) o‘rtasidagi o‘zaro ta’sirning takrorlangan va miqdoriy baholangan natijasi aniqlanmagan. Shu sababli bunday o‘zaro ta’sir kattaligini (masalan, ta’sir o‘lchami d) raqamlar bilan keltirish ilmiy jihatdan asoslanmagan va faqat bevosita tadqiqot ma’lumotlariga tayanishi kerak. Hozirgi dalil darajasida G×E odamlarda ehtimoliy mexanizm sifatida qaraladi, tajribaviy tasdiq esa eksperimental modellar bilan cheklangan [5, 14]. Klinik ahamiyatga ega manbalarni ikki guruhga ajratish mumkin: kraniofasial xavfni genetik jihatdan baholashga qaratilgan ishlar va fenotiplashni raqamli texnologiyalar bilan avtomatlashtirishga qaratilgan ishlar. Ularni solishtirishning asosiy mezoni — klinik amaliyotga tayyorlik darajasi (4-jadval).

4-jadval.

Genetik va raqamli yondashuvlarning klinik tayyorlik darajasi

Yo‘nalish	Manba	Mavjud dalil	Klinik qo‘llash holati
II sinf va multiplanar malokklyuziya	[1]	Genom bo‘yicha ahamiyatli lokuslar (11q22.3, 3p24.3)	Genetik xavf ballini ishlab chiqish uchun dastlabki asos
III skelet sinfi	[30]	53 ta gen bilan assotsiatsiya;	Tadqiqot bosqichi
I sinf okklyuziya	[12]	MSX1, PAX9, AXIN2 variantlari bilan bog‘liqlik haqida ma’lumotlar	Tadqiqot bosqichi
Davolash asorati (ildiz rezorbsiyasi)	[10]	Ekstremal fenotip yondashuvi bilan polimorfizm tadqiqoti	Bashoratlovchi vositalar ishlab chiqilmoqda
Yuz shakli (poligenik arxitektura)	[25, 26, 29]	Yuzlab lokuslar; regulyator elementlar	Fundamental bilim; bevosita klinik qo‘llash yo‘q
Sefalometriya	[6, 19]	2D da o‘rtacha xatolik 1,39 mm; CNN aniqligi 64,3–97,3%	Yordamchi vosita; ortodont nazoratini talab qiladi
DNK asosida yuzni bashorat qilish	[3, 26]	Burun belgilari uchun AUC = 0,67	Tadqiqot va sud-tibbiyot yo‘nalishi; individual aniqlik cheklangan

III skelet sinfi bo‘yicha sharhda 53 ta gen bilan assotsiatsiya tavsiflangan; mualliflar inson tadqiqotlaridagi xulosalar bahsli ekanini va katta namunali GWAS, EWAS hamda ekspressiya tahlillari kerakligini ta’kidlaydi [30]. Ko‘p millatli GWAS II sinf va multiplanar malokklyuziya uchun genom bo‘yicha ahamiyatli lokuslarni aniqladi va kelgusida genetik xavf ballini ishlab chiqish uchun asos yaratganini mualliflar ta’kidlaydi [1]. I sinf okklyuziya uchun genetik, muhit va og‘iz funksional omillari birgalikda ta’sir qilishi, MSX1, PAX9 va AXIN2 kabi genlardagi variantlar bilan bog‘liqlik haqida ma’lumotlar mavjud [12]. Ortodontik davolash asoratlari bo‘yicha [10]ning tadqiqotida 77 ta koreyalik bemorda ekstremal fenotip yondashuvi (ildiz rezorbsiyasi ≥ 4 mm bo‘lgan guruh va < 2 mm bo‘lgan guruh) va maqsadli sekvenirlash yordamida davolashdan keyingi tashqi apikal ildiz rezorbsiyasiga genetik moyillik o‘rganilgan bo‘lib, bu ish og‘ir rezorbsiyani oldindan aniqlovchi vositalar yaratishga hissa qo‘shishi kutilmoqda. Barcha genetik yo‘nalishlar bo‘yicha umumiy manzara bir xil: lokuslar yoki nomzod variantlar aniqlangan, ammo davolash natijasi yoki retsidiv xavfini bashorat qiluvchi validatsiyalangan model tanlangan manbalarda keltirilmagan [1, 10, 12, 30].

Sefalometrik nuqtalarni aniqlash klinik amaliyotga yaqinroq: meta-tahlilda 2D tasvirlarda o‘rtacha xatolik 1,39 mm (95% DI: 0,85–1,92) bo‘lib, 2 mm klinik chegaradan past ekani, 3D tasvirlarda esa tadqiqotlar dizaynining sezilarli geterogenligi sababli meta-tahlil o‘tkazib bo‘lmagani ko‘rsatilgan [6]. Boshqa tizimli sharhda konvolyutsion neyron tarmoqlar (CNN) algoritmlarining aniqligi 64,3–97,3% oralig‘ida bo‘lib, ular tez va takrorlanuvchan natija berishi, biroq hali ortodontlar aniqligiga yetmagani qayd etilgan [19]. Arab bemorlarida II va III skelet sinfning lateral sefalometrik parametrlari tahlil qilinib, mashinaviy o‘rganish modellari qo‘llanilgan [15]; bu mintaqaviy guruhlar uchun sefalometrik me’yorlar va tasniflash usullarini ishlab chiqish yo‘nalishidagi urinishlardan biridir. DNK asosida yuzni prognoz qilish sohasida kombinatsiyalangan GWAS natijalari prognoz modelini yaxshilagan, biroq burun belgilari uchun erishilgan AUC = 0,67 individual darajada aniqlik hali cheklanganini ko‘rsatadi [26]; sharhda ham ko‘pchilik assotsiatsiyalar bir jinsli populyatsiyalarda aniqlangani va aralash populyatsiyalarda tasdiqlash zarurligi ta’kidlangan [3].

Raqamli sefalometriya [6, 19] genetik xavf baholashidan [1, 10, 30] farqli ravishda hozirdayoq yordamchi klinik vosita sifatida ishlatilishi mumkin; ikkala manbaning aniqlik ko‘rsatkichlari (2D da o‘rtacha xatolik [6] va 64,3–97,3% aniqlik oralig‘i [19]) turli ko‘rsatkichlarda ifodalangani uchun bevosita solishtirilmaydi, bu esa dizayn va baholash mezonlaridagi geterogenlikni ko‘rsatadi. Genetik yondashuvlar esa tadqiqot bosqichida, shu sababli individuallashtirilgan ortodontiya konsepsiyasi hozircha gipoteza darajasida. Klinik amaliyot uchun keltirilgan ma’lumotlardan quyidagilar kelib chiqadi: (1) skelet va tish komponentlarini alohida baholash zarur, chunki ularning genetik va muhit determinatsiyasi turlicha [2, 22]; (2) bolalarda nafas yo‘llari holati, og‘iz orqali nafas olish va noozuqaviy so‘rish odatlarini erta aniqlash o‘zgartiriladigan omillarni nazorat qilishga imkon beradi [9, 11, 20, 28]; (3) genetik xavf omillari (jumladan ildiz rezorbsiyasi uchun) ortodontik rejalashtirishda yordamchi vosita bo‘lishi mumkin, ammo hozircha kundalik klinik amaliyot standartiga kirmagan [10].

Turli darajadagi dalillar (egizaklar tadqiqotlari, rivojlanish biologiyasi, kuzatuv tadqiqotlari va klinik tadqiqotlar) uchta masalada bir-biriga mos keladi. Birinchidan, kraniofasial irsiylanish bir xil emas: skelet transversal o‘lchamlari va tishlov kamarining molyar sohasi kuchli genetik nazoratga ega [2, 22], tish yoyining qoziq tishlar sohasi va nafas yo‘llarining pastki sathi esa muhitga sezgirroq [2, 23]. Ikkinchidan, yuz shaklining irsiy asosi poligen bo‘lib,

ko‘p kichik ta’sirli variantlardan tashkil topgan va ular nerv qirrasi hujayralaridagi regulyator sohalarda to‘planadi [25, 26]. Uchinchidan, muhit omillari (nafas, so‘rish odatlari, ovqatlanish, D3 vitamini) bilan kraniofasial o‘zgarishlar o‘rtasidagi bog‘liqlik asosan assotsiativ bo‘lib, sababiy dalillar eksperimental modellar bilan cheklangan [5, 7, 9, 11, 20]. Tanlangan manbalar bir qator ko‘rinadigan qarama-qarshiliklarni o‘z ichiga oladi; ularning ko‘pchiligi biologik emas, metodologik farqlar bilan izohlanishi mumkin (5-jadval).

5-jadval.

Manbalar orasidagi qarama-qarshiliklar va ularni hal qilish yo‘llari

Qarama-qarshilik	Manbalar	Mumkin bo‘lgan izohlar	Hal qiluvchi tadqiqot dizayni
Qoziq tishlararo kenglikda muhit ulushi 84%, molyar yoy kengligi esa yuqori irsiylanuvchan	[2] va [22]	Yosh (o‘smirlar va voyaga yetganlar), anatomik sath, populyatsiya, statistik model	Bir kogortda uzoq muddatli egizaklar tadqiqoti
Egizaklarda a^2 = 0,5–0,86, GWASda bir nukleotidli polimorfizm bilan izohlanadigan ulush 7,9% gacha	[22, 23] va [26]	Turli tuzilmalar; ko‘p kichik ta’sirli yoki kam uchraydigan variantlar; dominant komponentlar	Bir xil fenotipda egizaklar va SNP-asoslangan irsiylanishni birga baholash
Nafas yo‘llari torayishi muhit sababi sifatida, lekin o‘zi ham irsiy	[9, 28] va [23]	Ikki tomonlama bog‘liqlik; umumiy genetik moyillik	Genetik jihatdan nazorat qilingan uzoq muddatli tadqiqot dizayni
Irsiylanishi yuqori belgilar I va II sinfda turlicha	[18] va umumiy h^2	Fenotipik konfiguratsiya shartliligi; kichik namuna (14 MZ + 6 DZ)	Sinflar bo‘yicha guruhlangan kogort
Yevropa va Sharqiy Osiyo orasida variantlar umumiy, shu bilan birga, populyatsiyaga xos	[26] va [29]	Umumiy arxitektura va mahalliy tanlanish	Markaziy Osiyo va boshqa guruhlarda GWAS
Hayvonlarda ovqat konsistensiyasi ta’siri, odamlarda esa cheklangan dalil	[7] va [4]	Turlararo ekstrapolyatsiya; pilot tadqiqot kichikligi	Mastikatsiya yuklamasi o‘lchangan prospektiv odamlarda amalga oshiriladigan tadqiqot

Bu qarama-qarshiliklarni hisobga olib, kraniofasial fenotipni uch guruhli model bilan izohlash mumkin. Birinchi guruhda poligen genetik moyillik fenotip diapazonini belgilaydi [25, 26, 29]. Ikkinchi guruhda rivojlanish vaqt va regulyator tarmoqlar bu moyillikning amalga oshishini boshqaradi [21]. Uchinchi guruhda muhit omillari bu diapazon ichida tuzilmaga xos tarzda modulyatsiya qiladi: tish-alveolyar va nafas yo‘llari bilan bog‘liq tuzilmalarda ta’sir kuchliroq, skelet transversal o‘lchamlarida zaifroq [2, 9, 11, 20, 23]. Klinik fenotip, jumladan malokklyuziya, ushbu uch guruhning kombinatsiyasi sifatida namoyon bo‘ladi [1, 30]. Model sharh doirasidagi ma’lumotlardan kelib chiqqan umumlashtirish bo‘lib, uni tekshirish uchun o‘lchangan muhit ta’siri va genotipni bir vaqtda hisobga olgan tadqiqotlar amalga oshirilishi zarur.

Qiyosiy tahlil shuni ko‘rsatdiki, dalillar kuchi omillar bo‘yicha teng taqsimlanmagan: irsiy komponent bo‘yicha dalillar katta kogortlar va egizaklar tadqiqot dizaynlariga tayanadi [2, 22, 23, 25, 26], muhit komponenti bo‘yicha esa asosan sharhlar va pilot tadqiqotlar mavjud [4, 8, 9, 11, 20, 28]. Bu nomutanosiblik muhit ta’sirini "kichik" yoki "katta" deb baholashga imkon bermaydi: farq biologik emas, balki tadqiqot dizayni sifatidagi farqni aks ettirishi mumkin. Shu bois "suyak tuzilmalari yuqori irsiylanuvchan, yumshoq to‘qimalar esa muhitga bog‘liq" degan keng tarqalgan tasavvur sharh doirasida tasdiqlanmadi. Tanlangan egizaklar tadqiqotlari yumshoq to‘qima profilini suyak o‘lchamlari bilan bir kogortda to‘g‘ridan-to‘g‘ri solishtirmagan, yuz morfologiyasi esa umuman yuqori irsiylanuvchan deb baholanadi [29].

Kelgusidagi tadqiqot yo‘nalishlari:

1. **Mintaqaviy populyatsiyalarda genom darajasidagi tadqiqotlar.** Markaziy Osiyo aholisi, jumladan o‘zbek populyatsiyasida kraniofasial belgilarning genetik asosini aniqlash uchun aholi tarkibini aks ettiruvchi namunada uch o‘lchamli yuz tasvirlari, sefalometrik o‘lchamlar va genotiplash ma’lumotlarini birgalikda yig‘ish zarur. Topilgan assotsiatsiyalarni mustaqil guruhda takroran tekshirish ham shart.

2. **Barcha kraniofasial tuzilmalarni bir guruhda va bir xil usulda baholash.** Suyak, tish-alveolyar tuzilmalar, yumshoq to‘qima profili va nafas yo‘llarini bir guruhda bir vaqtda o‘lchaydigan tadqiqotlar suyak va yumshoq to‘qimalarning genetik va muhit determinatsiyasini to‘g‘ridan-to‘g‘ri solishtirishga imkon beradi. Buning uchun uch o‘lchamli tasvirlash va sefalometriyani standartlashtirilgan protokol bilan birlashtirish lozim.

3. **Muhit omillarini obyektiv o‘lchaydigan prospektiv tadqiqotlar.** Bolalarni erta yoshdan kuzatib, nafas olish tarzi, emizish va so‘rish odatlarining davomiyligi, ovqat konsistensiyasi va D vitamini darajasi kabi omillarni so‘rovnomaga emas, o‘lchovlarga tayanib baholash va ularni kraniofasial rivojlanish bilan solishtirish kerak.

4. **Sabab-oqibat munosabatini aniqlash uchun genetik jihatdan nazorat qilingan dizaynlar.** Muhit omili bo‘yicha farq qiluvchi egizaklar juftliklari va oilaviy tadqiqotlar umumiy genetik moyillik ta’sirini ajratib beradi. Genetik variantlardan instrument sifatida foydalanadigan usullar (Mendel randomizatsiyasi) ham mos kelishi mumkin.

5. **Gen–muhit o‘zaro ta’sirini odamlarda o‘rganish.** Genetik xavf ko‘rsatkichi va aniq o‘lchangan muhit omilini bir modelga birlashtirib, ularning o‘zaro ta’sirini statistik tekshirish kerak. Hayvon modellari mexanizmni tushuntirish uchun xizmat qiladi, ammo odamlardagi natijani aniq ko‘rsata olmaydi.

6. **Epigenetik ma’lumotlarni integratsiya qilish.** Genom bo‘yicha assotsiatsiyalar, DNK metillanishi va gen ekspressiyasi ma’lumotlarini bir guruhda birlashtirish kraniofasial rivojlanishda qaysi regulyator mexanizmlar ishlashini aniqlashga yordam beradi.

7. Klinik validatsiya. Genetik xavf modellarini (masalan, malokklyuziya yoki ildiz rezorbsiyasi uchun) amaliyotga kiritishdan oldin aniq klinik natijalarni belgilab, prospektiv tadqiqot o‘tkazish va modelni mustaqil bemorlar guruhida tekshirish zarur.

Xulosa. Shunday qilib, “Kraniofasial morfologiya: fenotipik o‘zgaruvchanlik va genlarning atrof-muhit bilan o‘zaro ta’siri” mavzusida olib borilgan ilmiy adabiyotlarni chuqur tizimli sharhlash natijasida quyidagi xulosalar olindi:

1. Kraniofasial morfologiyaning fenotipik o‘zgaruvchanligi genetik, epigenetik va muhit omillarining ko‘p darajali o‘zaro ta’siri bilan belgilanadi; "genetik" va "muhit" ulushlarini bitta umumiy raqam bilan ifodalash asossiz.

2. Skelet tuzilmalarining transversal o‘lchamlarida genetik omillar ustun, qoziq tishlararo kenglikda esa 15 yoshda muhit ulushi 84% gacha yetadi; tanglay va molyar sohadagi yoy kengligi yuqori additiv genetik nazoratga ega; yuqori nafas yo‘llari o‘lchamlari kuchli genetik, pastki nafas yo‘llari asosan muhit omillariga sezgirligi bilan belgilanadi.

3. Yuz shaklining irsiy o‘zgaruvchanligi poligen bo‘lib, yuzlab lokuslar va nerv qirrasi hujayralaridagi regulyator elementlar bilan bog‘liq, biroq aniqlangan variantlar bir belgi o‘zgaruvchanligining faqat kichik qismini izohlaydi.

4. Og‘iz orqali nafas olish, uyquda apnoe, emizish va so‘rish odatlari, D vitamini yetishmovchiligi va ovqat konsistensiyasi kraniofasial morfologiya bilan bog‘liq, ammo dalillar asosan eksperimental tadqiqot modellariga tayanadi; odamlarda aniq genmuhitning o‘zaro ta’siri hanuzgacha miqdoriy tasdiqlanmagan.

5. Malokklyuziya genetikasi, ortodontik asoratlarga moyillik va sefalometriya bo‘yicha ma’lumotlar individuallashtirilgan yondashuv uchun asos yaratmoqda, biroq genetik profilga asoslangan prognostik modellar prospektiv klinik validatsiyani talab qiladi.

6. Markaziy Osiyo, jumladan o‘zbek populyatsiyasi bo‘yicha genom darajasidagi ma’lumotlar yetishmaydi; mintaqaviy uzoq muddatli kogort tadqiqotlar kelgusi tadqiqotlarning ustuvor yo‘nalishi bo‘lishi lozim.

ADABIYOTLAR

1. Alade A, Maurer JM, Anderton J, Lee MK, Almpani K, Goovaerts S, et al. Multiancestral GWAS of dental malocclusion identifies multiple risk loci. J Dent Res. 2026 (nashrdan oldin elektron e’lon, 15 iyun). doi:10.1177/00220345261442129

2. Al-Obaidi S, Papageorgiou SN, Saade M, Caradonna KM, Kantarci A, Will L, et al. Influence of genetic and environmental factors on transverse growth. Eur J Orthod. 2025;47(2).

3. Alshehhi A, Almarzooqi A, Alhammadi K, Werghi N, Tay GK, Alsafar H. Advancement in human face prediction using DNA. Genes (Basel). 2023; 14(1):136. doi:10.3390/genes14010136

4. Boo Gordillo P, Marqués Martínez L, Borrell García C, García Miralles E. Relationship between nutrition and development of the jaws in children: a pilot study. Children (Basel). 2024;11(2):201. doi:10.3390/children11020201

5. Fitriasari S, Fiorino R, Truong TH, McKinney MC, Dixon J, Dixon MJ, et al. Gene-environment interactions modulate the phenotype severity in mouse models of congenital craniofacial syndromes. J Clin Invest. 2025;135(19):e181705. doi:10.1172/JCI181705

6. Hendrickx J, Gracea RS, Vanheers M, Winderickx N, Preda F, Shujaat S, et al. Can artificial intelligence-driven cephalometric analysis replace manual tracing? A systematic review and meta-analysis. Eur J Orthod. 2024;46(4).

7. Karamani II, Tsolakis IA, Makrygiannakis MA, Georgaki M, Tsolakis AI. Impact of diet consistency on the mandibular morphology: a systematic review of studies on rat models. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(5):2706. doi:10.3390/ijerph 19052706

8. Leszczyszyn A, Hnitecka S, Dominiak M. Could vitamin D3 deficiency influence malocclusion development? Nutrients. 2021;13(6):2122. doi:10.3390/nu13062122

9. Lin L, Zhao T, Qin D, Hua F, He H. The impact of mouth breathing on dentofacial development: a concise review. Front Public Health. 2022;10: 929165. doi:10.3389/fpubh.2022.929165

10. Liu J, Park K, Choi YJ, Lee JH, Cha JY. Genetic polymorphisms linked to extreme postorthodontic external apical root resorption in Koreans. Prog Orthod. 2024;25(1). doi:10.1186/s40510-024-00521-7

11. Liu Y, Zhao T, Ngan P, Qin D, Hua F, He H. The dental and craniofacial characteristics among children with obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. Eur J Orthod. 2023;45(3): 346-355.

12. Lone IM, Zohud O, Midlej K, Awadi O, Masarwa S, Krohn S, et al. Narrating the genetic landscape of human Class I occlusion: a perspective-infused review. J Pers Med. 2023;13(10):1465.

13. Lone IM, Zohud O, Midlej K, Paddenberg E, Krohn S, Kirschneck C, et al. Anterior open bite malocclusion: from clinical treatment strategies towards the dissection of the genetic bases of the disease using human and Collaborative Cross mice cohorts. J Pers Med. 2023;13(11):1617. doi:10.3390/jpm131 11617

14. Lone IM, Zohud O, Nashef A, Kirschneck C, Proff P, Watted N, et al. Dissecting the complexity of skeletal-malocclusion-associated phenotypes: mouse for the rescue. Int J Mol Sci. 2023;24(3):2570.

15. Midlej K, Watted N, Awadi O, Masarwa S, Lone IM, Zohud O, et al. Lateral cephalometric parameters among Arab skeletal classes II and III patients and applying machine learning models. Clin Oral Investig. 2024;28(9).

16. Naqvi S, Hoskens H, Wilke F, Weinberg SM, Shaffer JR, Walsh S, et al. Decoding the human face: progress and challenges in understanding the genetics of craniofacial morphology. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2022;23:383-412. doi:10.1146/annurev-genom-120121-102607

17. Naqvi S, Sleyp Y, Hoskens H, Indencleef K, Spence JP, Bruffaerts R, et al. Shared heritability of human face and brain shape. Nat Genet. 2021;53 (6):830-839. doi:10.1038/s41588-021-00827-w

18. Park HM, Kim PJ, Sung J, Song YM, Kim HG, Kim YH, et al. Differences in the heritability of craniofacial skeletal and dental characteristics between twin pairs with skeletal Class I and II malocclusions. Korean J Orthod. 2021;51(6):407-418. doi:10.4041/ kjod.2021.51.6.407

19. Polvonov, G. K., Adilbekova, D. B., Nazarova, M. B., Akhrorov, A. A., Toshpulatov, S. S., & Rustamova, F. O. (2025). Neuroanatomy and psychopathological consequences of morphogenesis of the corpus callosum and cranial bones under the influence of prenatal stress. *Central Asian Journal of Medicine*, (8), 354-361.

20. Polvonov G‘.Q., Nazarova M.B., & Adilbekova D.B., Ahrorov A.A., Toshpo‘latov S.S. (2025). Prenatal stress va kalla suyagi shakllanish nuqsonlari neyroanatomiyasi. *Медицинский журнал молодых ученых*, *1*(16 (12), 86-90.

21. Selleri L, Rijli FM. Shaping faces: genetic and epigenetic control of craniofacial morphogenesis. Nat Rev Genet. 2023;24(9):610-626. doi:10.1038 /s41576-023-00594-w

22. Šidlauskienė M, Papievis V, Šidlauskas A, Šidlauskas M, Juzėnas S, Lopatienė K. Genetic and environmental impact on variation in the palatal dimensions in permanent dentition: a twin study. Sci Rep. 2024;14(1):19785. doi:10.1038/s41598-024-70985-4

23. Šidlauskienė M, Šidlauskas M, Šidlauskas A, Juzėnas S, Lopatienė K. Heritability of cephalometric variables of airway morphology in twins with completed active growth. BMC Oral Health. 2023;23 (1). doi:10.1186/s12903-023-02919-x

24. Vanneste M, Hoskens H, Goovaerts S, Matthews H, Devine J, Aponte JD, et al. Syndrome-informed phenotyping identifies a polygenic background for achondroplasia-like facial variation in the general population. Nat Commun. 2024;15(1):104 58.

25. White JD, Indencleef K, Naqvi S, Eller RJ, Hoskens H, Roosenboom J, et al. Insights into the genetic architecture of the human face. Nat Genet. 2021;53(1):45-53. doi:10.1038/s41588-020-0074 1-7

26. Xiong Z, Li Y, Liu X, Lu H, Hysi PG, Pardo LM, et al. Combined genome-wide association study of facial traits in Europeans increases explained variance and improves prediction. Nat Commun. 2025;16(1):6562. doi:10.1038/s41467-025-61761-7

27. Yuan M, Goovaerts S, Vanneste M, Matthews H, Hoskens H, Klein OD, et al. Mapping genes for human face shape: exploration of univariate phenotyping strategies. PLoS Comput Biol. 2024;20 (12):e1012617. doi:10.1371/journal.pcbi.1012617

28. Zhang J, Fu Y, Wang L, Wu G. Adenoid facies: a long-term vicious cycle of mouth breathing, adenoid hypertrophy, and atypical craniofacial development. Front Public Health. 2024;12:1494517. doi:10.3389/fpubh.2024.1494517

29. Zhang M, Wu S, Du S, Qian W, Chen J, Qiao L, et al. Genetic variants underlying differences in facial morphology in East Asian and European populations. Nat Genet. 2022;54(4):403-411. doi:10.1038/s 41588-022-01038-7

30. Zohud O, Lone IM, Midlej K, Obaida A, Masarwa S, Schröder A, et al. Towards genetic dissection of skeletal Class III malocclusion: a review of genetic variations underlying the phenotype in humans and future directions. J Clin Med. 2023;12(9):3212. doi:10.3390/jcm12093212