

Прогнозирование врожденной расщелины губы и нёба при планировании беременности с применением генетических маркеров в регионе с экотоксикантами

О.С.Чуйкин, Т.В.Викторова, М.В.Гильманов, О.В.Кочетова, К.Н.Кучук

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

Цель. Прогнозирование врожденной расщелины губы и нёба (ВРГН) при планировании беременности в регионе с экотоксикантами с применением генетических маркеров.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 45 женщин с детьми с ВРГН. В группу сравнения вошли проживающие в Республике Башкортостан доноры Республиканской станции переливания крови в количестве 119 человек, не имеющих данной патологии. ДНК выделяли из периферической крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Анализ полиморфных вариантов проводился с использованием методов полимеразной цепной реакции в автоматическом режиме с использованием локуспецифических олигонуклеотидных праймеров. В ходе работы были изучены распределения частоты генотипов и аллелей полиморфных локусов генов глутатион-S-трансферазы M1 (*GSTM1*) и глутатион-S-трансферазы P1 (*GSTP1*) в прогнозировании ВРГН.

Результаты. Анализ распределения генотипов и аллелей генов глутатион-S-трансфераз показал, что у родителей-носителей делеции гена *GSTM1* чаще рождались дети с ВРГН (OR = 2,65; 95% CI 1,10–6,41; $p = 0,028$). Статистически значимая ассоциация была показана и при сравнении частот аллелей. В группе родителей детей с ВРГН частота делеции достигала 60,0%, тогда как у здорового контроля на долю этого аллеля приходилось 36,13%. Показатель отношения шансов в родительской группе составил OR = 2,65 (95% CI 1,42–4,95), $p = 0,003$.

Статистически значимые различия были получены в аддитивной модели (OR = 2,21; 95% CI 1,05–4,67; $p = 0,038$). В данном случае присутствие аллеля G в генотипе пациента увеличивает риск рождения ребенка с ВРГН в 2,21 раза (95% CI 1,05–4,67), $p = 0,038$.

Заключение. Высокий риск рождения ребенка с ВРГН можно прогнозировать при проведении генотипирования полиморфного локуса rs1695 гена *GSTP1* и при выявлении делеции гена *GSTM1* и генотипов AG или GG локуса rs1695 гена *GSTP1*.

Ключевые слова: врожденная расщелина губы и нёба, экотоксиканты, прогнозирование при планировании беременности, генетические маркеры

Для цитирования: Чуйкин О.С., Викторова Т.В., Гильманов М.В., Кочетова О.В., Кучук К.Н. Прогнозирование врожденной расщелины губы и нёба при планировании беременности с применением генетических маркеров в регионе с экотоксикантами. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(2): 41–46. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-41-46

Predicting the risk of congenital cleft lip and palate during pregnancy planning in patients residing in a polluted region using genetic markers

O.S.Chuykin, T.V.Viktorova, M.V.Gil'manov, O.V.Kochetova, K.N.Kuchuk

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

Objective. To predict the risk of congenital cleft lip and palate during pregnancy planning in patients residing in a polluted region using genetic markers.

Materials and methods. This study included 45 women with children who had congenital cleft lip and palate. The control group comprised 119 donors of the Republican Blood Transfusion Station without cleft lip and palate who resided in the Republic of Bashkortostan. DNA was isolated from peripheral blood using standard phenol-chloroform extraction protocol. Polymorphic variants were assessed using polymerase chain reaction with locus-specific oligonucleotide primers. We analyzed the prevalence of genotypes and alleles of polymorphic loci in genes encoding glutathione S-transferase mu 1 (*GSTM1*) and glutathione S-transferase P1 (*GSTP1*) to predict congenital cleft lip and palate.

Results. The analysis of prevalence of genotypes and alleles of the glutathione S-transferase genes demonstrated that parents carrying deletions in the *GSTM1* gene were more likely to have children with cleft lip and palate (OR = 2.65 (CI 95% 1.10–6.41), $p = 0.028$). We observed a significant association when comparing the allele frequencies. The frequency of deletion was 60.0% in parents with children who had congenital cleft lip and palate and 36.13% in the control group. The odds ratio in the parent group was 2.65 (CI 95% 1.42–4.95), $p = 0.003$. Significant differences were obtained in the additive model (OR = 2.21 (CI 95%

Для корреспонденции:

Олег Сергеевич Чуйкин, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета

Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3
Телефон: (347) 273-0637

Статья поступила 01.07.2021 г., принята к печати 29.04.2022 г.

For correspondence:

Oleg S. Chuykin, PhD, MD, associate Professor of the Department of children's dentistry and orthodontics Bashkir State Medical University

Address: 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation
Phone: (347) 273-0637

The article was received 01.07.2021, accepted for publication 29.04.2022

1.05–4.67), $p = 0.038$). The presence of the G allele more than doubled the odds of having a baby with congenital cleft lip and palate (OR = 2.21 (CI 95% 1.05–4.67), $p = 0.038$).

Conclusion. Genotyping of the polymorphic locus rs1695 in the *GSTP1* gene, as well as identification of *GSTM1* gene deletions and AG or GG genotypes of the rs1695 locus in the *GSTP1* gene can be used to predict the risk of congenital cleft lip and palate in a baby.

Key words: congenital cleft lip and palate, pollutants, risk assessment during pregnancy planning, genetic markers

For citation: Chuykin O.S., Viktorova T.V., Gil'manov M.V., Kochetova O.V., Kuchuk K.N. Predicting the risk of congenital cleft lip and palate during pregnancy planning in patients residing in a polluted region using genetic markers. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022; 17(2): 41–46. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-41-46

Врожденные пороки развития на протяжении многих лет остаются одной из основных проблем современного здравоохранения России и мира в связи с высокой распространенностью и ежегодным увеличением абсолютного числа, они являются причиной младенческой смертности и инвалидности. Мониторинг врожденных пороков развития является одним из важных индикаторов причинного влияния факторов окружающей среды на состояние здоровья населения [1–3].

Вероятной причиной формирования врожденной расщелины губы и нёба (ВРГН) является воздействие факторов внешней среды, таких как физические факторы (радиация, температура), химические соединения, обладающие тератогенным действием, а также биологические агенты.

Проведенные близнецовые и семейные исследования выявили, что генетические факторы играют важную роль в этиологии ВРГН [4–6]. Показано, что при семейном наследовании риск рецидива в первом поколении родственников у лиц с ВРГН примерно в 40 раз больше, чем в общей популяции. В некоторых родословных можно установить менделевский тип наследования [7–10]. Однако в большинстве случаев ВРГН представлена несиндромальной формой, т.е. является многофакторным заболеванием. Несиндромальная расщелина губы и/или нёба – одно из наиболее распространенных полигенных заболеваний [11–16]. На развитие такой формы ВРГН оказывают влияние факторы окружающей среды. В сочетании определенных факторов внешней среды и генотипа формируется большинство случаев ВРГН, что усложняет осуществление генетического анализа несиндромальных форм ВРГН и раннее выявление таких случаев [17–24].

Используя более узкий и функционально обоснованный метод анализа генетических изменений, так называемый ген-кандидатный подход, были выявлены гены, ассоциированные с ВРГН. В последнее время стали активно изучаться гены, участвующие в биотрансформации ксенобиотиков (*CYP1A1*, *GSTM1*, *NAT2*), принимающие участие в обезвреживании чужеродных соединений у человека. Вместе с тем получаемые при этом ассоциации отличаются противоречивостью, что объясняется различными частотами полиморфных вариантов этих генов в различных популяциях.

Интересным представляется тот факт, что при одинаковом воздействии вредных факторов среды на организм беременных женщин не у всех рождаются дети с ВРГН. Это можно объяснить с точки зрения наличия генетически детерминированной индивидуальной чувствительности организма к действию среды. В данной связи актуальным представля-

лось провести анализ полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков у матерей.

Ранее был известен способ прогнозирования возникновения ВРГН у детей, проживающих в регионе с нефтехимической промышленностью, заключающийся в том, что методом комплексного молекулярно-генетического анализа полиморфизма генов ферментов детоксикации ксенобиотиков *CYP1A1*, *GSTM1* и *GSTP1* установлена ассоциация мутантного аллеля Val полиморфного локуса Ile462Val гена *CYP1A1* с риском развития расщелины верхней губы и нёба, выявлена взаимосвязь мутантного аллеля Val полиморфного локуса Ile105Val гена *GSTP1* с риском развития расщелины губы и нёба у мальчиков. Основой нашего исследования явилось то, что предыдущие методики имеют недостаточную точность прогноза, так как исследование проводили с использованием крови детей, локусы аллелей Val гена *CYP1A1* и Val гена *GSTP1* менее эффективны и менее изучены и проверены на практике.

Цель. Прогнозирование ВРГН необходимо применять в медико-генетических центрах на этапах планирования рождения ребенка у определенных семейных пар из группы риска, проживающих в регионе с нефтехимической промышленностью.

Материалы и методы

По результатам мониторинга врожденных пороков в Республике Башкортостан за 2011–2019 гг. ВРГН заняла лидирующую позицию в структуре врожденных пороков, составив 14,2–16,8% из общего их числа.

Ситуационный анализ влияния промышленных выбросов в атмосферный воздух, воду, почву в регионах Республики Башкортостан с нефтехимической промышленностью на частоту возникновения ВРГН у детей показал следующие результаты: в городах с промышленным производством отмечены наиболее высокие величины валовых выбросов в атмосферу в тоннах в год (от 135,114 до 180,120 т в год) и высокая частота рождения детей с ВРГН. Плотность выбросов загрязняющих веществ на 1 га на территории экологически неблагоприятных районах – 5,014 т, в расчете на 1 человека – 0,347 т, по сравнению с экологически благополучными городами – 1,12 т, в расчете на 1 человека – 0,24 т.

Количественная оценка загрязнения атмосферного воздуха в городах с нефтехимической промышленностью показала высокий уровень загрязняющих веществ (бензопирена, диоксида азота, оксида азота, хлористого водорода

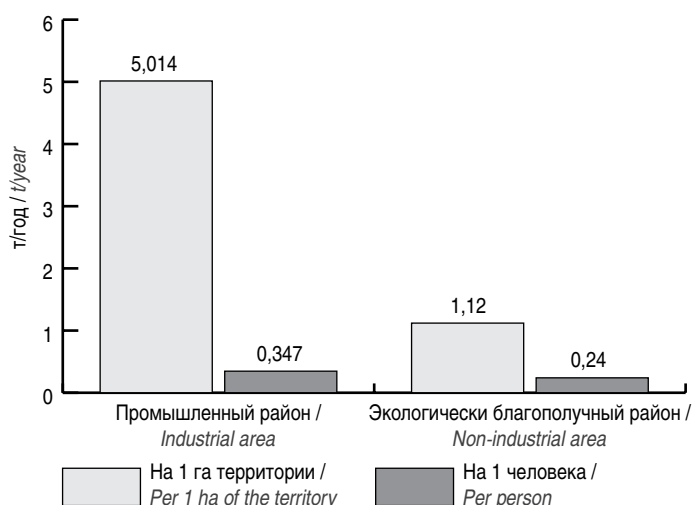


Рис. 1. Объем выбросов экотоксикантов в Республике Башкортостан в атмосферный воздух в расчете на 1 га территории и на 1 человека в промышленных районах и в экологически благополучных районах.

Fig. 1. Volume of air pollution in the Republic of Bashkortostan per 1 hectare per person in industrial and non-industrial areas in tons per year.

и др.). В валовых выбросах преобладают: оксид углерода – 398,9 тыс. т, летучие органические соединения – 175,0 тыс. т, сернистый ангидрид – 57,4 тыс. т, диоксид азота – 89,8 тыс. т. В расчете на одного жителя республики поступление загрязняющих веществ в атмосферу составило 0,2 т. Наибольшие значения СИ (стандартный индекс, наибольшая измеренная в городе максимальная разовая концентрация любого вещества, деленная на предельно допустимую концентрацию) наблюдались: по бенз(а)пирену – 2,1 СИ, по взвешенным веществам – 1,2 СИ, по этилбензолу – 8,0–9,5 СИ, по сероводороду и этилбензолу – 9,5 СИ [14] (рис. 1).

Ряд загрязняющих веществ, которые предприятия нефтехимической промышленности выделяют в окружающую среду в процессе производства, имеют высокую токсичность для человека и при длительном поступлении в организм могут приводить к врожденным порокам развития формирующегося плода

По результатам анализа медицинской документации 3463 детей с ВРГН, находящихся на диспансерном учете челюстно-лицевого хирурга в ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» г. Уфы, было выявлено, что 2017 (58,24%) детей родились и проживают в районах с развитой нефтехимической промышленностью, а 1446 (41,76%) – в районах без влияния нефтехимических экотоксикантов (рис. 2).

Результаты исследования и их обсуждение

Способ прогнозирования ВРГН у ребенка при планировании беременности у семейных пар в медико-генетических центрах в регионе с нефтехимическими экотоксикантами включает выделение ДНК из лимфоцитов периферической венозной крови и генотипирование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК полиморфного локуса генов глутатион-S-трансферазы M1 (*GSTM1*) и глутатион-S-трансфе-

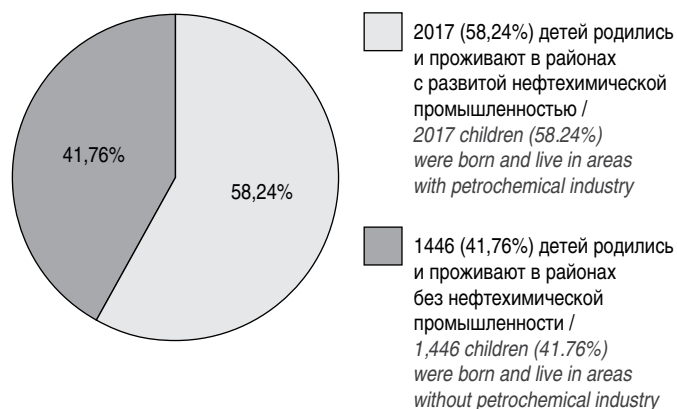


Рис. 2. Данные о месте рождения и проживания детей с врожденной расщелиной губы и нёба в Республике Башкортостан.

Fig. 2. Places of birth and residence of children with congenital cleft lip and palate in the Republic of Bashkortostan.

разы PI (*GSTP1*) с использованием специфических последовательностей олигонуклеотидных праймеров. Используют кровь женщины, проводят генотипирование полиморфного локуса rs1695 гена *GSTP1* и при выявлении делеции гена *GSTM1* и генотипов AG или GG локуса rs1695 гена *GSTP1* прогнозируют высокий риск рождения ребенка с ВРГН.

Идентификацию генотипов гена *GSTM1* проводят следующим образом: наличие ПЦР-продукта размером 271 п.н. интерпретируют как нормальный вариант (генотип *GSTM1**N или NN), отсутствие ПЦР-продукта – как наличие делеции в гомозиготном состоянии (генотип *GSTM1**del или del/del).

Идентифицированные генотипы AG-GG полиморфного локуса rs1695 гена *GSTP1* выявляют следующим образом. Аллель A имеет размер 176 п.н., аллель G – 91 п.н. и 85 п.н. Соответственно гомозиготы AA имеют одну полосу продукта, определяемую как 176 п.н., гетерозиготы AG – три полосы (176, 91 и 85 п.н.) и гомозиготы GG на электрофорезе определяются двумя полосами (91 и 85 п.н.).

При выявлении в сочетании рискованных генотипов двух генов глутатион-S-трансферазы – делеции гена *GSTM1* и генотипов AG или GG локуса rs1695 гена *GSTP1* – прогнозируют высокий риск рождения ребенка с ВРГН.

В качестве контроля обследовали группу практически здоровых индивидов, проживающих на территории Республики Башкортостан (119 человек), не имеющих данной патологии.

Результаты молекулярно-генетического анализа делеции гена *GSTM1* и генотипов AG-GG локуса rs1695 гена *GSTP1* у матерей с детьми с ВРГН (45 человек) и лиц контрольной группы, не имеющих данной патологии, представлены в табл. 1.

Анализ распределения генотипов и аллелей генов глутатион-S-трансферазы показал, что у родителей – носителей делеции гена *GSTM1* чаще рождались дети с ВРГН (OR = 2,65; 95% CI 1,10–6,41; $p = 0,028$). Статистически значимая ассоциация была показана и при сравнении частот аллелей. В группе родителей детей с ВРГН частота делеции достигала 60,0%, тогда как в группе контроля на долю этого аллеля приходилось 36,13% (табл. 1). Показатель отношения шансов в родительской группе составил OR = 2,65 (95% CI 1,42–4,95), $p = 0,003$.

Статистически значимые различия были получены в аддитивной модели (OR = 2,21; 95% CI 1,05–4,67; $p = 0,038$) (табл. 2). В данном случае присутствие аллеля G в генотипе пациента увеличивает риск рождения ребенка с ВРГН в 2,21 раза (95% CI 1,05–4,67), $p = 0,038$.

Сущность предложенного метода прогнозирования поясняется следующими клиническими примерами.

Пример 1. Пациентка И., 29 лет, имеет наследственную отягощенность по ВРГН (в анамнезе ВРГН у сестры). Обратилась по вопросу определения генетического риска развития будущего ребенка. У матери было взято 4 мл венозной крови с последующим выделением ДНК методом фенольно-хлороформной экстракции и амплификацией фрагментов генов *GSTP1* и *GSTM1* в реакционной смеси, содержащей 0,1–1 мкг геномной ДНК, 1 ед. Taq-полимеразы, 0,25 мкМ каждого олигопраймера, 250 мкМ каждого дезоксинуклеозидтрифосфата в 25 мкл однократного буфера для ПЦР. После амплификации провели электрофорез фрагментов гена *GSTM1* при постоянном напряжении 250–300 вольт после 15-минутного преэлектрофореза. После окончания электрофореза гель окрасили раствором бромистого этидия в течение 10 мин и анализировали при ультрафиолетовом освещении на трансиллюминаторе.

Таблица 1. Анализ распределения частоты генотипов и аллелей полиморфных локусов генов-кандидатов у родителей и в контроле

Table 1. Prevalence of genotypes and alleles of polymorphic loci of candidate genes in parents and in the control group

Ген / Gene	Генотип / Genotype	Контроль / Controls (n = 119), n (%)	Родители / Parents (n = 45), n (%)	OR (95% CI)	p
Гены глутатион-S-трансфераз / Glutathione S-transferase genes					
<i>GSTP1</i> rs1695	AA	80 (67,23)	12 (48,00)	1,00	0,11
	AG	37 (31,09)	11 (44,00)	1,98 (0,80–4,91)	
	GG	2 (1,68)	2 (8,00)	6,67 (0,86–51,88)	
	A	197 (82,77)	35 (70,00)	2,05	0,06
	G	41 (17,23)	15 (30,00)	(1,03–4,11)	
<i>GSTM1</i> Делеция / Deletion	n/n	76 (63,9)	10 (40)	1,00	0,028
	del/del	43 (36,1)	15 (60)	2,65 (1,10–6,41)	
	n	152 (63,87)	20 (40,00)	2,65	0,003
	del	86 (36,13)	30 (60,00)	(1,42–4,95)	

Таблица 2. Анализ ассоциаций генов-кандидатов у родителей

Table 2. Analysis of associations of candidate genes in parents

Ген / Gene	Генотип / Genotype	Контроль / Controls (n = 119) n (%)	Родители / Parents (n = 45) n (%)	OR (95% CI)	p
Гены глутатион-S-трансфераз / Glutathione S-transferase genes					
<i>GSTP1</i> rs1695	AA	80 (67,2)	12 (48)	1,00	0,074
	AG-GG Dominant	39 (32,8)	13 (52)	2,22 (0,93–5,32)	
	AA-AG	117 (98,3)	23 (92)	1,00	0,13
	GG Recessive	2 (1,7)	2 (8)	5,09 (0,68–37,98)	
	Log-additive	–	–	2,21 (1,05–4,67)	0,038

Было осуществлено расщепление полученного амплификата локуса rs1695 гена *GSTP1* с добавлением фермента BsoMAI. Получен гетерозиготный генотип AG, определяющий повышенный риск ВРГН.

При исследовании полиморфного локуса *GSTM1* был выявлен генотип del/del, при котором показатель соотношения шансов развития ВРГН составляет 2,65 (табл. 1). Вывод: с учетом повышенного генетического риска ВРГН у ребенка пациента родителям были предложены превентивные мероприятия: прием фолиевой кислоты и поливитаминов, отказ от вредных привычек. Данные рекомендации не были выполнены в полном объеме, дочь пациентки родилась с ВРГН.

Пример 2. Пациентка Я., 35 лет, имеющая факторы риска ВРГН – работа во вредных условиях труда. Было предложено проведение молекулярно-генетического исследования для определения риска развития ВРГН при следующих беременностях. У пациентки Я. было взято 4 мл венозной крови с последующим выделением ДНК методом фенольно-хлороформной экстракции и амплификацией фрагментов генов *GSTP1* и *GSTM1* в реакционной смеси, содержащей 0,1–1 мкг геномной ДНК, 1 ед. Taq-полимеразы, 0,25 мкМ каждого олигопраймера, 250 мкМ каждого дезоксинуклеозидтрифосфата в 25 мкл однократного буфера для ПЦР. После амплификации провели электрофорез фрагментов при постоянном напряжении 250–300 вольт после 15-минутного преэлектрофореза. После окончания электрофореза гель окрасили раствором бромистого этидия в течение 10 мин и анализировали при ультрафиолетовом освещении на трансиллюминаторе. При исследовании полиморфного локуса rs1695 гена *GSTP1* был выявлен генотип пониженного риска AA (показатель соотношения шансов развития ВРГН составляет 0,45), а при исследовании полиморфного локуса гена *GSTM1* – генотип NN (табл. 1). Прогноз в отношении развития ВРГН благоприятный. В дальнейшем пациентка к врачу не обращалась.

Пример 3. Пациентка А. имеет первого ребенка с ВРГН, причем пациентка работает во вредных условиях труда нефтехимического производства. Обратилась по вопросу определения генетического риска развития будущего ребенка. У матери было взято 4 мл венозной крови с последующим выделением ДНК методом фенольно-хлороформной экстракции и амплификацией фрагментов генов *GSTP1* и *GSTM1* в реакционной смеси, содержащей 0,1–1 мкг геномной ДНК, 1 ед. Taq-полимеразы, 0,25 мкМ каждого олигопраймера, 250 мкМ каждого дезоксинуклеозидтрифосфата в 25 мкл однократного буфера для ПЦР. После амплификации провели электрофорез фрагментов гена *GSTM1* при постоянном напряжении 250–300 вольт после 15-минутного преэлектрофореза. После окончания электрофореза гель окрасили раствором бромистого этидия в течение 10 мин и анализировали при ультрафиолетовом освещении на трансиллюминаторе.

Было осуществлено расщепление полученного амплификата локуса rs1695 гена *GSTP1* с добавлением фермента BsoMAI. Получен гомозиготный GG-генотип, определяющий высокий риск ВРГН.

При исследовании полиморфного локуса *GSTM1* был выявлен генотип del/del.

Вывод: с учетом высокого генетического риска ВРГН у ребенка пациента родителям были предложены превентивные мероприятия: прием фолиевой кислоты и поливитамины, отказ от вредных привычек и отказ от работы на вредном производстве. Данные рекомендации не были выполнены в полном объеме, ребенок пациентки родился с ВРГН.

Заключение

Таким образом, использование метода в центрах медико-генетических консультациях, при планировании беременности у женщин, проживающих в регионе с экотоксикантами, в комплексе исследований можно использовать генетические маркеры, которые указывают на риск рождения ребенка с ВРГН. Выявлено, что при проведении генотипирования полиморфного локуса rs1695 гена *GSTP1* и при выявлении делеции гена *GSTM1* и генотипов AG или GG локуса rs1695 гена *GSTP1* можно прогнозировать высокий риск рождения ребенка с ВРГН.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов или их родителей либо законных представителей.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients.

Литература

- Здравоохранение в России. 2019: Статистический сборник. М., Росстат, 2019.
- Чуйкин СВ, Давлетшин НА, Чуйкин ОС, Кучук КН, Джумартов НН, Гринь ЭА, и др. Алгоритм реабилитации детей с врожденной расщелиной губы и нёба в регионе с экотоксикантами. Проблемы стоматологии. 2019;15(2):89-96. DOI: 10.18481/2077-7566-2019-15-2-89-96
- Государственный доклад о состоянии природных ресурсов и окружающей среды Республики Башкортостан в 2019 году. Адрес: https://ecology.bashkortostan.ru/upload/uf/297/Gosdoklad_-2019-god-17.06.2020-na-utverzhenie.pdf
- Чуйкин СВ, Андрианова ЮВ, Макушева НВ, Чуйкин ОС, Кучук КН, Гильманов МВ. Анализ частоты рождения детей с врожденными пороками развития в городе с нефтехимической промышленностью. Проблемы стоматологии. 2020;16(1):139-142. DOI: 10.18481/2077-7566-20-16-1-139-142
- Васильев ЮА, Редько АН, Гуленко ОВ, Удина ИГ. Выявление врожденных расщелин губы и нёба в ходе пренатального УЗИ-исследования в Краснодарском крае. Российский стоматологический журнал. 2017;21(4):190-193. DOI: 10.18821/1728-2802-2017-21-4-190-193
- Курбатова ОЛ, Васильев ЮА, Победоносцева ЕЮ, Грачева АС, Гуленко ОВ, Удина ИГ. Территориальное распределение частоты врожденных расщелин губы и/или нёба в Краснодарском крае в связи с загрязнением окружающей среды. Кубанский научный медицинский вестник. 2013;6:111-114.
- Намазова-Баранова ЛС, Гинтер ОВ, Полунина ТА, Давыдова ИВ, Савостьянов КВ, Пушков АА, и др. Алгоритм ранней диагностики и лечения синдрома делеции хромосомы 22 (22q11.2). Вопросы современной педиатрии. 2017;5:392-398. DOI: 10.15690/vsp.v16i5.1803
- Марданов АЭ, Смирнов ИЕ, Мамедов АА. Врожденная расщелина верхней губы и нёба у детей: патогенетическое значение матриксных металлопротеиназ. Российский педиатрический журнал. 2016;19(2):106-113. DOI: 10.18821/1560-9561-2016-19(2)-106-113
- Perillo L, d'Apuzzo F, Eslami S, Jamilian A. Cleft lip and palate patients: diagnosis and treatment. IntechOpen; 2017. 42 p. DOI: 10.5772/67328
- EUROCAT Data. Analyse congenital anomalies and compare performance across population groups or geographic areas. Available at: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data_en
- Дудник ОВ, Мамедов АА, Волков ЮО, Оджагулиева ГЭК, Ахметханов СМА, Горлова НВ, и др. Анализ методов диагностики и лечения детей с двусторонней расщелиной губы и нёба в период новорожденности. Вопросы практической педиатрии. 2020;15(3):65-70. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-3-65-70
- Токарев ПВ, Шулаев АВ, Плаксина ЛВ, Марапов ДИ. Распространенность врожденных расщелин губы и/или нёба в Республике Татарстан. Практическая медицина. 2015;2-2:101-103.
- Yu Y, Zuo X, He M, Gao J, Fu Y, Qin C, et al. Genome-wide analyses of non-syndromic cleft lip with palate identify 14 novel loci and genetic heterogeneity. Nat Commun. 2017 Feb 24;8:14364. DOI: 10.1038/ncomms14364
- Ludwig KU, Böhmer AC, Bowes J, Nikolic M, Ishorst N, Wyatt N, et al. Imputation of orofacial clefting data identifies novel risk loci and sheds light on the genetic background of cleft lip ± cleft palate and cleft palate only. Hum Mol Genet. 2017 Feb 15;26(4):829-842. DOI: 10.1093/hmg/ddx012
- Oboli GO, Chukwuma DI, Fagbule OF, Abe EO, Adisa AO. Molecular genetics of cleft lip and palate: a review. Ann Ib Postgrad Med. 2020 Jun;18(1):S16-S21.
- Takahashi M, Hosomichi K, Yamaguchi T, Nagahama R, Yoshida H, Marazita ML, et al. Exploration of genetic factors determining cleft side in a pair of monozygotic twins with mirror-image cleft lip and palate using whole-genome sequencing and comparison of craniofacial morphology. Arch Oral Biol. 2018 Dec;96:33-38. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2018.08.009
- Saleem K, Zaib T, Sun W, Fu S. Assessment of candidate genes and genetic heterogeneity in human non syndromic orofacial clefts specifically non syndromic cleft lip with or without palate. Heliyon. 2019 Dec 13;5(12):e03019. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e03019
- Howe LJ, Richardson TG, Arathimos R, Alvizi L, Passos-Bueno MR, Stanier P, et al. Evidence for DNA methylation mediating genetic liability to non-syndromic cleft lip/palate. Epigenomics. 2019 Feb;11(2):133-145. DOI: 10.2217/epi-2018-0091
- Liu L, Bu H, Yang Y, Tan Z, Zhang F, Hu S, et al. A Targeted, Next-Generation Genetic Sequencing Study on Tetralogy of Fallot, Combined With Cleft Lip and Palate. J Craniofac Surg. 2017 Jun;28(4):e351-e355. DOI: 10.1097/SCS.0000000000003598
- Howe LJ, Hemani G, Lesseur C, Gaborieau V, Ludwig KU, Mangold E, et al. Evaluating shared genetic influences on nonsyndromic cleft lip/palate and oropharyngeal neoplasms. Genet Epidemiol. 2020 Nov;44(8):924-933. DOI: 10.1002/gepi.22343
- Linnenkamp BDW, Raskin S, Esposito SE, Herai RH. A comprehensive analysis of *AHRR* gene as a candidate for cleft lip with or without cleft palate. Mutat Res Rev Mutat Res. 2020 Jul-Sep;785:108319. DOI: 10.1016/j.mrrrev.2020.108319
- Stock NM, MacLeod R, Clayton-Smith J. Delivering effective genetic services for patients and families affected by cleft lip and/or palate. Eur J Hum Genet. 2019 Jul;27(7):1018-1025. DOI: 10.1038/s41431-018-0333-x

23. Дудник ОВ, Мамедов АдА, Скакодуб АА, Макленнан АБ, Мазурина ЛА, Чертихина АС, и др. Современные аспекты междисциплинарного лечения детей с расщелиной губы и нёба. Вопросы практической педиатрии. 2020;15(4):75-80. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-75-80
24. Гайворонская ТВ, Бадеева ЕА, Васильев ЮА, Мурашкина ТИ, Арутюнов АВ, Аюпова ФС. Междисциплинарный подход к комплексной диагностике и реабилитации детей с врожденными пороками развития лица и зубочелюстными аномалиями. Вопросы практической педиатрии. 2021;16(2):80-85. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-2-80-85

References

1. Zdravookhraneniye v Rossii. 2019: Statisticheskii sbornik. M., Rosstat Publ, 2019. (In Russian).
2. Chuykin SV, Davletshin NA, Chuykin OS, Kuchuk KN, Dzhamartov NN, Grin EA, et al. Algorithm of children's rehabilitation with cleft lip and palate in the region with ecotoxics. Actual problems in dentistry. 2019;15(2):89-96. DOI: 10.18481/2077-7566-2019-15-2-89-96 (In Russian).
3. Gosudarstvennyi doklad o sostoyanii prirodnikh resursov i okruzhayushchei sredy Respubliki Bashkortostan v 2019 godu. Available at: https://ecology.bashkortostan.ru/upload/uf/297/Gosdoklad_-_2019-god-17.06.2020-na-utverzhdenie.pdf (In Russian).
4. Chuykin SV, Andrianova JV, Makusheva N, Chuykin OS, Kuchuk KN, Gil'manov MV. Analysis of the frequency of birth of children with congenital development disorders in a city with a petrochemical industry. Actual problems in dentistry. 2020;16(1):139-142. DOI: 10.18481/2077-7566-20-16-1-139-142 (In Russian).
5. Vasil'ev YuA, Red'ko AN, Gulenko OV, Udina IG. Prenatal ultrasonic detection of congenital clefts of lip and palate in Krasnodarskii krai. Russian journal of dentistry. 2017;21(4):190-193. DOI: 10.18821/1728-2802-2017-21-4-190-193 (In Russian).
6. Kurbatova OL, Vasil'ev YuA, Pobedonosceva EYu, Gracheva AS, Gulenko OV, Udina IG. Territorial distribution of incidence of congenital clefts of lip and/or palate in Krasnodarskii krai in connection with parameters of environmental pollution. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2013;6:111-114. (In Russian).
7. Namazova-Baranova LS, Ginter OV, Polunina TA, Davydova IV, Savostyanov KV, Pushkov AA, et al. 22q11.2 deletion syndrome: algorithm for the early diagnosis and treatment. Current Pediatrics. 2017;16(5):392-398. DOI: 10.15690/vsp.v16i5.1803 (In Russian).
8. Mardanov AE, Smirnov IE, Mamedov AA. Congenital cleft of the lip and palate in children: pathogenetical significance of matrix metalloproteinases. Russian Pediatric Journal. 2016;19(2):106-113. DOI: 10.18821/1560-9561-2016-19(2)-106-113 (In Russian).
9. Perillo L, d'Apuzzo F, Eslami S, Jamilian A. Cleft lip and palate patients: diagnosis and treatment. IntechOpen; 2017. 42 p. DOI: 10.5772/67328
10. EUROCAT Data. Analyse congenital anomalies and compare performance across population groups or geographic areas. Available at: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data_en
11. Dudnik OV, Mamedov AdA, Volkov YuO, Odzhagullieva GE, Akhmetkhanov SMA, Gorlova NV, et al. Analysis of methods of diagnostic and treatment of children with bilateral cleft lip and palate during the newborn period. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2020;15(3):65-70. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-3-65-70 (In Russian).
12. Tokarev PV, Shulaev AV, Plaksina LV, Marapov DI. Prevalence of congenital lip and/or palate clefts in Tatarstan Republic. Practical medicine. 2015;2-2:101-103. (In Russian).
13. Yu Y, Zuo X, He M, Gao J, Fu Y, Qin C, et al. Genome-wide analyses of non-syndromic cleft lip with palate identify 14 novel loci and genetic heterogeneity. Nat Commun. 2017 Feb 24;8:14364. DOI: 10.1038/ncomms14364
14. Ludwig KU, Böhmer AC, Bowes J, Nikolic M, Ishorst N, Wyatt N, et al. Imputation of orofacial clefting data identifies novel risk loci and sheds light on the genetic background of cleft lip ± cleft palate and cleft palate only. Hum Mol Genet. 2017 Feb 15;26(4):829-842. DOI: 10.1093/hmg/ddx012
15. Oboli GO, Chukwuma DI, Fagbule OF, Abe EO, Adisa AO. Molecular genetics of cleft lip and palate: a review. Ann Ib Postgrad Med. 2020 Jun;18(1):S16-S21.
16. Takahashi M, Hosomichi K, Yamaguchi T, Nagahama R, Yoshida H, Marazita ML, et al. Exploration of genetic factors determining cleft side in a pair of monozygotic twins with mirror-image cleft lip and palate using whole-genome sequencing and comparison of craniofacial morphology. Arch Oral Biol. 2018 Dec;96:33-38. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2018.08.009
17. Saleem K, Zaib T, Sun W, Fu S. Assessment of candidate genes and genetic heterogeneity in human non syndromic orofacial clefts specifically non syndromic cleft lip with or without palate. Heliyon. 2019 Dec 13;5(12):e03019. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e03019
18. Howe LJ, Richardson TG, Arathimos R, Alvizi L, Passos-Bueno MR, Stanier P, et al. Evidence for DNA methylation mediating genetic liability to non-syndromic cleft lip/palate. Epigenomics. 2019 Feb;11(2):133-145. DOI: 10.2217/epi-2018-0091
19. Liu L, Bu H, Yang Y, Tan Z, Zhang F, Hu S, et al. A Targeted, Next-Generation Genetic Sequencing Study on Tetralogy of Fallot, Combined With Cleft Lip and Palate. J Craniofac Surg. 2017 Jun;28(4):e351-e355. DOI: 10.1097/SCS.0000000000003598
20. Howe LJ, Hemani G, Lesseur C, Gaborieau V, Ludwig KU, Mangold E, et al. Evaluating shared genetic influences on nonsyndromic cleft lip/palate and oropharyngeal neoplasms. Genet Epidemiol. 2020 Nov;44(8):924-933. DOI: 10.1002/gepi.22343
21. Linnenkamp BDW, Raskin S, Esposito SE, Herai RH. A comprehensive analysis of *AHRR* gene as a candidate for cleft lip with or without cleft palate. Mutat Res Rev Mutat Res. 2020 Jul-Sep;785:108319. DOI: 10.1016/j.mrrev.2020.108319
22. Stock NM, MacLeod R, Clayton-Smith J. Delivering effective genetic services for patients and families affected by cleft lip and/or palate. Eur J Hum Genet. 2019 Jul;27(7):1018-1025. DOI: 10.1038/s41431-018-0333-x
23. Dudnik OV, Mamedov AA, Skakodub AA, Maklennan AB, Mazurina LA, Chertikhina AS, et al. Modern aspects of interdisciplinary treatment in children with bilateral cleft lip and palate. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2020;15(4):75-80. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-75-80
24. Gaivoronskaya TV, Badeeva EA, Vasil'ev YuA, Murashkina TI, Arutyunov AV, Ayupova FS. An interdisciplinary approach to the comprehensive diagnosis and rehabilitation of children with congenital facial malformations and dentoalveolar anomalies. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2021;16(2):80-85. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-2-80-85

Информация о соавторах:

Татьяна Викторовна Викторова, профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой биологии Башкирского государственного медицинского университета

Марсель Венерович Гильманов, аспирант кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета

Ольга Владимировна Кочетова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологии Башкирского государственного медицинского университета, научный сотрудник лаборатории физиологической генетики
Кристина Николаевна Кучук, ассистент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета

Information about co-authors:

Tatyana V. Viktorova, Professor, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Biology, Bashkir State Medical University

Marsel' V. Gil'manov, graduate student of the Department of children's dentistry and orthodontics Bashkir State Medical University

Olga V. Kochetova, PhD, MD, Associate Professor of the Department of Biology, Bashkir State Medical University, Researcher, Laboratory of Physiological Genetics

Kristina N. Kuchuk, assistant of the Department of children's dentistry and orthodontics Bashkir State Medical University