

DOI: 10.18481/2077-7566-2018-14-2-126-130  
УДК: 616-007-053.1

## ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ -1298A>C И -677C>T ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ВРОЖДЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Чуйкин О. С.<sup>1</sup>, Топольницкий О. З.<sup>2</sup>, Гильманов М. В.<sup>1</sup>, Викторова Т. В.<sup>1</sup>, Макушева Н. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет», г. Москва, Россия

### Аннотация

**Предмет.** Изучение значимости определения полиморфных вариантов -1298A>C и -677C>T гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в прогнозировании врожденной патологии челюстно-лицевой области.

**Цель** — изучить роль полиморфизмов -1298A>C и -677C>T гена фолатного цикла MTHFR в формировании врожденной патологии челюстно-лицевой области (ЧЛО).

**Методология.** Проведен сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей по полиморфизмам -1298A>C и -677C>T гена MTHFR в группе больных с врожденной патологией ЧЛО (n=37) и группе контроля (n=46).

**Результаты.** Проведенный анализ показал, что гетерозиготный генотип AC в группе контроля встречается достоверно чаще, чем у больных с врожденной патологией ЧЛО (67,4 и 35,1% соответственно) ( $\chi^2 = 7,32$ ;  $p = 0,0008$ ). Генетическим маркером врожденной патологии ЧЛО является генотип CC полиморфного локуса -1298A>C гена MTHFR. Выявлена высокая частота гомозиготного по мутации генотипа CC у больных с врожденной патологией ЧЛО — 13,6% (в группе контроля — 2%). При расчете показателя отношения шансов были получены значения (OR — 7,32; CI<sub>95%</sub> — 1,51—48,51), подтверждающие прогностическую значимость мутантного генотипа CC -1298A>C гена MTHFR в отношении риска развития врожденной патологии ЧЛО. По распределению частот генотипов и аллелей локуса -677C>T гена MTHFR статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено.

**Выводы.** Генетическим маркером врожденной патологии челюстно-лицевой области является генотип CC полиморфного локуса -1298A>C гена MTHFR. Полученные данные можно использовать в прогнозировании врожденной патологии челюстно-лицевой области с целью проведения лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** врожденные пороки развития, зубочелюстные аномалии, врожденные расщелины губы и неба, полиморфизм, ген MTHFR

---

### Адрес для переписки:

Марсель Венерович ГИЛЬМАНОВ  
450000, Республика Башкортостан, г. Уфа,  
ул. Дагестанская, д. 17/1, кв. 114  
marselg@list.ru  
Тел.: +7917-345-32-03

### Correspondence address:

Marsel' V. GIL'MANOV  
450000, Dagestanskaya, 17/1-114,  
Ufa, Russia  
marselg@list.ru  
Tel.: +7917-345-32-03

### Образец цитирования:

Чуйкин О. С., Топольницкий О. З., Гильманов М. В., Викторова Т. В., Макушева Н. В.  
ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ -1298A>C И -677C>T ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ВРОЖДЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ  
Проблемы стоматологии, 2018, т. 14, № 2, стр. 126-130  
© Чуйкин О. С. и др. 2018  
DOI: 10.18481/2077-7566-2018-14-2-126-130

### For citation:

Chujkin O. S., Topol'nickij O. Z., Gil'manov M. V., Viktorova T. V., Makusheva N. V.  
IMPORTANCE OF THE DETERMINATION OF POLYMORPHIC VARIANTS -1298A> C AND -677C> T METHYLENETHETRAHYDROPHOLATE REDUCTASE GENE IN PREDICTION OF THE CONGENITAL PATHOLOGY OF MAXILLOFACIAL AREA  
Actual problems in dentistry, 2018. Vol. 14, № 2, pp. 126-130  
DOI: 10.18481/2077-7566-2018-14-2-126-130

## IMPORTANCE OF THE DETERMINATION OF POLYMORPHIC VARIANTS -1298A> C AND -677C> T METHYLENETHETRAHYDROFOLATE REDUCTASE GENE IN PREDICTION OF THE CONGENITAL PATHOLOGY OF MAXILLOFACIAL AREA

Chujkin O.S.<sup>1</sup>, Topol'nickij O.Z.<sup>2</sup>, Gil'manov M.V.<sup>1</sup>, Viktorova T.V.<sup>1</sup>, Makusheva N.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

<sup>2</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russia

### Abstract

Study of the determination of the polymorphic variants -1298A> C and -677C> T of the gene of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) in predicting the congenital pathology of the maxillofacial area.

**Objectives.** To study the role of polymorphisms -1298A> C and -677C> T of the MTHFR folate cycle gene in the formation in patients with congenital pathology of the maxillofacial area.

**Methods.** We analyzed the frequency distribution of genotypes and alleles according to polymorphism 1298 A> C of the MTHFR gene. We also analyzed the frequency distribution of genotypes and alleles according to polymorphism 677C> T of the MTHFR gene in a group of patients (n = 37) with congenital pathology of the maxillofacial area and control group (n = 46).

**Results.** Genetic marker of the disease congenital pathology of the maxillofacial area is the genotype of the SS polymorphic locus 1298 A> C of the MTHFR gene. Its frequency was 13.6% against 2% in the control. In the calculation of odds ratios index following values were obtained: OR-7,32; CI95% -1.51-48.51. The results confirm the predictive value of a mutant CC genotype -1298A>C MTHFR gene as a risk of congenital disease pathology maxillofacial area. There was no statistically significant differences between patients and the control group for the distribution of frequencies of genotypes and alleles of the locus 677 C> T of the MTHFR gene.

**Conclusions.** Genetic marker of congenital pathology of the maxillofacial area is the genotype of the SS polymorphic locus 1298 A> C of the MTHFR gene. The obtained data can be used, to predict a congenital pathology of the maxillofacial area with the purpose of treatment and prevention.

**Keywords:** congenital malformations, dentoalveolar anomalies, congenital cleft lip and palate, polymorphism, MTHFR gene

### Введение

Врожденные пороки (ВП) челюстно-лицевой области в этиологическом понимании являются сложной по клиническому и генетическому составу группой заболеваний, которая включает в себя различные формы: хромосомные, мультифакториальные, моногенные и тератогенные. Несмотря на широкое освещение вопроса о причинах возникновения данных врожденных пороков, исследования взаимосвязи различных экзогенных и эндогенных факторов недостаточно информативны и очень разноречивы [1, 3, 5, 6, 14, 17, 18, 21].

Многочисленные литературные данные, полученные в результате семейных и близнецовых исследований, свидетельствуют о существенной роли генетических факторов в развитии ВП ЧЛЮ. Выявление причин возникновения патологий челюстно-лицевой области, в том числе генетических, является необходимым условием для обоснования и проведения их эффективной профилактики [1, 9, 10, 13, 15, 16, 19, 20].

Одним из наиболее распространенных подходов к изучению наследственной предрасположенности к ВП ЧЛЮ, как и любого другого заболевания многофакторной природы, является изучение ассоциаций между вариантами генетического полиморфизма генов-кандидатов. Среди множества генетических факторов, влияющих на развитие врожденной патологии человека, важная роль отводится генетическим нарушениям энзимов, участвующих в метаболизме

гомоцистеина, на который особенное влияние оказывает фолиевая кислота [4, 7, 8, 22, 23].

Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) является ключевым ферментом в клеточном метилировании, катализируя необратимое восстановление 5,10-метилтен-тетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата, который поставляет метальные группы для превращения гомоцистеина в метионин, а также необходим для поддержания паттерна метилирования ДНК. В работах по исследованию фолатного метаболизма было показано, что дефицит фолата повышает восприимчивость к инфекциям и ассоциирован с различными нарушениями, связанными с активацией клеточной иммунной системы (Th1 иммунный ответ) [2, 24, 25].

Ген, кодирующий данный фермент, локализован на коротком плече 1 хромосомы (1p36.3), состоит из 11 экзонов и охватывает 20,329 т. п. о. геномной ДН. Изменения в гене MTHFR могут приводить к снижению активности фермента и гипергомоцистеинемии. На настоящий момент идентифицирован ряд полиморфных вариантов в гене MTHFR, наиболее значимыми из которых считаются -677C>T и -1298A>C [5, 6, 9, 12, 25].

Полиморфный вариант -677C>T гена MTHFR (замена Ala222Val в каталитическом домене) обуславливает снижение термостабильности и каталитической активности экспрессируемого фермента MTHFR, причем у носителей гетерозиготного варианта сохраняется 60% от активности нативного фермента,

а у носителей гомозиготного варианта — всего 30 [2, 9, 14, 16, 25].

Наличие однонуклеотидной замены -1298A>C (Glu429Ala) приводит к менее резкому снижению каталитической активности, так как у носителей гомозиготного варианта сохраняется до 60% от активности нативного фермента. Данные однонуклеотидные замены, оказывая влияние на функциональную активность фермента, могут модулировать риск возникновения дефектов зарастания невралной трубки, синдрома Дауна, шизофрении, некоторых видов рака и других заболеваний [11, 12, 16].

**Цель** — изучить роль полиморфизмов -1298A>C и -677C>T гена фолатного цикла MTHFR в формировании врожденной патологии ЧЛЮ.

#### Материалы и методы

Проведен сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей по полиморфизмам -1298A>C и -677C>T гена MTHFR в группе больных

с врожденной патологией челюстно-лицевой области (n=37) и группе контроля (n=46) (табл. 1, 2).

#### Результаты

В группе больных с ВП ЧЛЮ чаще встречается генотип AA по сравнению с группой контроля (51,3 и 32,6% соответственно), однако различия статистически не достоверны ( $\chi^2 = 2,25$ ;  $p = 0,13$ ). Гетерозиготный генотип AC достоверно чаще встречается в группе контроля (67,4%) относительно к группе больных с ВП ЧЛЮ (35,1%) ( $\chi^2 = 7,32$ ;  $p = 0,0008$ ). Вместе с тем у больных с ВП ЧЛЮ выявлена высокая частота гомозиготного по мутации генотипа CC — 13,6% (в группе контроля — 2%). При расчете показателя отношения шансов были получены значения (OR-7,32; CI<sub>95%</sub>-1,51–48,51), подтверждающие прогностическую значимость мутантного генотипа CC -1298A>C гена MTHFR в отношении риска развития заболевания ВП ЧЛЮ. Сравнительный анализ частот аллелей полиморфного локуса -1298A>C гена MTHFR не продемонстрировал значительных различий между исследуемыми группами. Так, частота

Таблица 1

**Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса -1298A>C гена MTHFR в группе больных с ВП ЧЛЮ и контрольной группе**

Table 1. Comparative analysis of the frequencies of genotypes and alleles of the polymorphic locus -1298A> C of the MTHFR gene in patients with congenital pathology of the maxillofacial area

MTHFR	Основная группа		Контрольная группа		$\chi^2$	p	OR	CI (95%)
	абс.	частота (%)	абс.	частота (%)				
Генотипы								
AA	19	51,3	15	32,6	2,25	0,13	2,18	0,82—5,89
AC	13	35,1	30	65	7,32	0,008	0,26	0,09—0,72
CC	5	13,6	1	2	7,21	0,008	7,32	1,51—48,51
Всего	37	100	46	100	-	-	-	-
Аллели								
A	51	68,9	61	66,3	0,04	0,85	1,13	0,56—2,29
C	23	31,1	31	33,7	0,04	0,85	0,89	0,44—1,8
Всего	74	100	92	100	-	-	-	-

Таблица 2

**Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса -677C>T гена MTHFR в группе больных с ВП ЧЛЮ и контрольной группе**

Table 2. Comparative analysis of frequencies of genotypes and alleles of the polymorphic locus -677C> T of the MTHFR gene in patients with congenital malformations of the maxillofacial area

MTHFR	Основная группа		Контрольная группа		$\chi^2$	p	OR	CI (95%)
	абс.	частота (%)	абс.	частота (%)				
Генотипы								
CC	16	43,2	25	54,3	0,62	0,43	0,64	0,24—1,67
CT	20	54,1	19	41,3	0,88	0,35	1,67	0,64—4,4
TT	1	2,7	2	4,4	0,0005	1,0005	0,61	0,02—9,15
Всего	37	100	46	100	-	-	-	-
Аллели								
C	52	70,3	69	75	0,26	0,61	0,79	0,38—1,66
T	22	29,7	23	25	0,26	0,61	1,27	0,6—2,67
Всего	74	100	92	100	-	-	-	-

аллеля А в группе больных с ВП ЧЛЮ составила 68,9%, в контрольной — 66,3; частота аллеля С — 31,1 и 33,7% соответственно. Отсутствие статистических различий между группами по частоте аллелей может объясняться преобладанием у больных гомозиготных генотипов АА и СС, тогда как гетерозиготный генотип АС статистически значимо чаще встречается в контрольной группе.

Наблюдаемое в группе больных с ВП ЧЛЮ распределение генотипов СС (43,2%), СТ (54,1%) и ТТ (2,7%) не имело существенных различий с контрольной группой, где частоты генотипов СС, СТ и ТТ составили 54,3; 41,3 и 4,4% соответственно. Частота аллелей гена MTHFR в сравниваемых группах ста-

тистически значимо не отличалась: частота аллеля С в группе больных с ВП ЧЛЮ составила 70,3, в контрольной — 75%; частота аллеля Т — 29,7 и 25% соответственно.

### Выводы

Генетическим маркером врожденной патологии челюстно-лицевой области является генотип СС полиморфного локуса -1298A>С гена MTHFR.

Полученные данные можно использовать в прогнозировании врожденной патологии челюстно-лицевой области с целью проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

### Литература

1. Аверьянов, С. В. Генетические методы в пренатальной диагностике и профилактике стоматологических заболеваний / С. В. Аверьянов, Т. В. Викторова, О. С. Чуйкин // Проблемы стоматологии. — 2007. — № 6. — С. 57–59.
2. Фетисова, И. Н. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека / И. Н. Фетисова // Вестник Ивановской медицинской академии. — 2006. — № 1-2. — С. 77–84.
3. Чуйкин, С. В. Клинико-анатомическая характеристика, частота рождаемости и соматическая заболеваемость детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба, проживающих в республике Башкортостан / С. В. Чуйкин, Н. А. Давлетшин, Ю. В. Андрианова // Институт стоматологии. — 2007. — № 37. — С. 26–27.
4. Чуйкин, С. В. Врожденная расщелина верхней губы и неба / С. В. Чуйкин, О. З. Топольницкий, Л. С. Персин. — Saarbruchen: LAPLAMBERT Academic Publishing, 2012. — 584 с.
5. Чуйкин, С. В. Применение генетических маркеров в прогнозировании стоматологических заболеваний / С. В. Чуйкин, С. В. Викторова, О. С. Чуйкин. — Saarbruchen: LAPLAMBERT Academic Publishing, 2013. — 352 с.
6. Чуйкин, С. В. Концепция гистогематических барьеров в стоматологии / С. В. Чуйкин, О. З. Топольницкий, О. С. Чуйкин. — Saarbruchen: LAPLAMBERT Academic Publishing, 2013. — 567 с.
7. Чуйкин, С. В. Состояние полости рта у детей, проживающих в регионе с развитой нефтехимической промышленностью / С. В. Чуйкин, Г. Г. Акатьева, Е. Ш. Мухаметова // Стоматология детского возраста и профилактика. — 2001. — № 2. — С. 12–14.
8. Чуйкин, С. В. Лечение врожденной расщелины губы и неба / С. В. Чуйкин, О. З. Топольницкий. — Москва: Московский издательский дом, 2017. — 584 с.
9. Чуйкин, С. В. Роль генетических факторов в развитии различных нозологических форм врожденных расщелин губы и неба / С. В. Чуйкин, Д. И. Шайхутдинова, Т. В. Викторова // Вестник Башкирского университета. — 2004. — № 4. — С. 47–48.
10. Чуйкин, С. В. Распространенность зубочелюстных аномалий у детей в регионе с развитой нефтехимической промышленностью - Республике Башкортостан / С. В. Чуйкин, С. В. Аверьянов // Стоматология детского возраста и профилактика. — 2007. — № 3. — С. 75–78.
11. Адельный полиморфизм генів MTHFR, MTR TA, MTRR у пацієнтів із щілинами верхньої губи та/або піднебіння і у їхніх матерів / Л. Б. Чорна, Г. Р. Аюпан, Г. В. Макух, І. М. Федорик // Цитология и генетика. — 2011. — № 3. — С. 51–56.
12. Ahmed M. K., Bui A. H., Taioli E. Epidemiology of Cleft Lip and Palate. Designing Strategies for Cleft Lip and Palate Care. *InTech*, 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.5772/67165>
13. Antoszewski B., Fijałkowska M. Prevalence of cleft lip and/or palate in children from Lodz between years 1981-2010. *Congenital Anomalies*. Wiley, 2016, no. 56 (2), pp. 60–64. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/cga.12133>
14. Ghazali N., Rahman N. A., Kannan T. P., Jaafar S. Screening of Transforming Growth Factor Beta 3 and Jagged2 Genes in the Malay Population With Nonsyndromic Cleft Lip With or Without Cleft Palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. SAGE Publications, 2014, no. 5. doi: <http://dx.doi.org/10.1597/14-024r1>
15. Ittiwut R., Siriwan P., Suphapeetiporn K., Shotelersuk V. Epidemiology of cleft lip with or without cleft palate in Thais. *Asian Biomedicine*. Walter de Gruyter GmbH, 2016, no. 10 (4). doi: <http://dx.doi.org/10.5372/1905-7415.1004.495>
16. Несиндромная расщелина губы с расщелиной неба или без значимо ассоциирована с полиморфизмом IRfs2235371 в семьях из иранской популяции / F. Jafary, Z. Nadeali, M. Salehi, M. Hosseinzadeh, M. Sedghi, T. Gholamrezaour, N. Nouri // Молекулярная Биология. — 2015. — № 49 (6). — С. 949–952. doi: [10.7868/s0026898415060105](https://doi.org/10.7868/s0026898415060105)
17. Jiang C., Yin N., Zhao Z., Wu D., Wang Y., Li H., Song T. Lack of Association Between MTHFR, MTR, MTRR, and TCN2 Genes and Nonsyndromic CL±P in a Chinese Population: Case-Control Study and Meta-Analysis. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 2015, no. 52 (5), pp. 579–587. doi: [10.1597/14.067](https://doi.org/10.1597/14.067)
18. Kalra S. Cleft lips and palates: A societal perspective. *Journal of Cleft Lip Palate and Craniofacial Anomalies*. Medknow, 2014, no. 1 (2), pp. 100. doi: <http://dx.doi.org/10.4103/2348-2125.137901>
19. Motta L., Huanca J. Presurgical nasoolveolar molding therapy in patients with bilateral cleft lip and palate. *Journal of Cleft Lip Palate and Craniofacial Anomalies*, 2017, no. 4 (3), pp. 195. doi: [10.4103/jclpca.jclpca\\_80\\_17](https://doi.org/10.4103/jclpca.jclpca_80_17)
20. Murthy J., Gurramkonda V. B., Lakkakula B. V. K. S. Genetic variant in MTRR A66G, but not MTR A2756G, is associated with risk of non-syndromic cleft lip and palate in Indian population. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine and Pathology*, 2015, no. 27 (6), pp. 782–785. doi: [10.1016/j.ajoms.2015.04.008](https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2015.04.008)
21. Nagappan N., John J. Oral hygiene and dental caries status among patients with cleft lip, cleft palate and cleft lip, alveolus and palate in Chennai. India. *Journal of Cleft Lip Palate and Craniofacial Anomalies*. Medknow, 2015, no. 2 (1), pp. 49. doi: <http://dx.doi.org/10.4103/2348-2125.150747>
22. Nair L., Singh A., Prasad V., Kumar K. Comparison of oral and dental health status in patients with or without cleft lip and palate deformities undergoing orthodontic treatment. *Journal of Cleft Lip Palate and Craniofacial Anomalies*, 2016, no. 3 (2), pp. 73. doi: [10.4103/2348-2125.187509](https://doi.org/10.4103/2348-2125.187509)
23. Shah S., Uppal S., Mittal R., Garg R., Gupta A. Epidemiology and clinical profile of cleft lip and palate patients, in a tertiary institute in Punjab, India: A preliminary study. *Journal of Cleft Lip Palate and Craniofacial Anomalies*. Medknow, 2016, no. 3 (1), pp. 32. doi: <http://dx.doi.org/10.4103/2348-2125.176003>
24. Wagner T. Developing a new scissor for cleft surgery: The cleft palate dissection scissor. *Journal of Cleft Lip Palate and Craniofacial Anomalies*, 2017, no. 4 (2), pp. 170. doi: [10.4103/jclpca.jclpca\\_25\\_17](https://doi.org/10.4103/jclpca.jclpca_25_17)
25. Wang W., Jiao X.-H., Wang X.-P., Sun X.-Y., Dong C. MTR, MTRR, and MTHFR Gene Polymorphisms and Susceptibility to Nonsyndromic Cleft Lip With or Without Cleft Palate. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 2016, no. 20 (6), pp. 297–303. doi: [10.1089/gtmb.2015.0186](https://doi.org/10.1089/gtmb.2015.0186)

### References

1. Aver'yanov S. V., Viktorova T. V., Chujkin O. S. [Genetic methods in prenatal diagnosis and prevention of dental diseases]. *Problemy` stomatologii = Problems of dentistry*, 2007, no. 6, pp. 57–59. (in Russ.)
2. Fetisova I. N. [Polymorphism of folate metabolism genes and human diseases]. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii = Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*, 2006, no. 1-2, pp. 77–84. (in Russ.)
3. Chujkin S. V., Davletshin N. A., Andrianova Yu. V. [Clinical and anatomical characteristics, fertility rate and somatic incidence of children with congenital cleft lip and palate residing in the Republic of Bashkortostan]. *Institut stomatologii = Institute of Stomatology*, 2007, no. 6, pp. 57–59. (in Russ.)

4. Chujkin S.V., Topol'niczkij O. Z., Persin L. S. *Vrozhden'naya rasshhelina verkhnej guby i neba* [Congenital cleft of upper lip and palate]. Saarbruchen, 2012, 584 p.
5. Chujkin S. V., Viktorov S. V., Chujkin O. S. *Primenenie geneticheskikh markerov v prognozirovani stomatologicheskikh zabolevanij* [The use of genetic markers in predicting dental diseases]. Saarbruchen, 2013, 352 p.
6. Chujkin S. V., Topol'niczkij O. Z., Chujkin O. S. *Koncepciya gistogematicheskikh bar'erov v stomatologii* [The concept of histoematological barriers in dentistry]. Saarbruchen, 2013, 567 p.
7. Chujkin S. V., Akat'eva G. G., Muxametova E. Sh. [The state of the oral cavity in children living in a region with a developed petrochemical industry]. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika = Children's dentistry and prevention*, 2001, no. 2, pp. 12–14. (in Russ.)
8. Chujkin S. V., Viktorov S. V. *Lecheniye vrozhdennoy rasshcheliny guby i neba* [Treatment of congenital cleft lip and palate]. Moscow, 2017, 584 p.
9. Chujkin S. V., Shajxutdinova D. L., Viktorova T. V. [The role of genetic factors in the development of various nosological forms of congenital cleft lip and palate]. *Vestnik Bashkirskogo universiteta = Bulletin of Bashkir University*, 2004, no. 4, pp. 47–48. (in Russ.)
10. Chujkin C. V., Aver'yanov S. V. [The prevalence of dentoalveolar anomalies in children in a region with a developed petrochemical industry - the Republic of Bashkortostan]. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika = Children's dentistry and prevention*, 2007, no. 3, pp. 75–78. (in Russ.)
11. Chorna L. B., Akopyan G. R., Makux G. V., Fedorik I. M. [Allelic polymorphism of the genes MTHFR, MTR TA, MTRR in patients with cleft lip and/or palate and their mothers]. *Citologiya i genetika = Cytology and Genetics*, 2011, no. 3, pp. 51–56.
12. Ahmed M. K., Bui A. H., Taioli E. Epidemiology of Cleft Lip and Palate. Designing Strategies for Cleft Lip and Palate Care. *InTech*, 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.5772/67165>
13. Antoszewski B., Fijałkowska M. Prevalence of cleft lip and/or palate in children from Lodz between years 1981-2010. *Congenital Anomalies*. Wiley, 2016, no. 56 (2), pp. 60–64. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/cga.12133>
14. Ghazali N., Rahman N.A., Kannan T. P., Jaafar S. Screening of Transforming Growth Factor Beta 3 and Jagged2 Genes in the Malay Population With Nonsyndromic Cleft Lip With or Without Cleft Palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. SAGE Publications, 2014, no. 5. doi: <http://dx.doi.org/10.1597/14-024r1>
15. Ittiwut R., Siriwan P., Suphapeetiporn K., Shtelersuk V. Epidemiology of cleft lip with or without cleft palate in Thais. *Asian Biomedicine*. Walter de Gruyter GmbH, 2016, no. 10 (4). doi: <http://dx.doi.org/10.5372/1905-7415.1004.495>
16. Jafary F., Nadeali Z., Salehi M., Hosseinzadeh M., Sedghi M., Gholamrezapour T., Nouri N. [Non-synchronous cleft lip with a cleft palate or without is significantly associated with polymorphism IRP-2235371 in families from the Iranian population]. *Molekulyarnaya Biologiya = Molecular biology*, 2015, no. 49 (6), pp. 949–952. doi:10.7868/s0026898415060105 (In Russ.)
17. Jiang C., Yin N., Zhao Z., Wu D., Wang Y., Li H., Song T. Lack of Association Between MTHFR, MTR, MTRR, and TCN2 Genes and Nonsyndromic CL±P in a Chinese Population: Case-Control Study and Meta-Analysis. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 2015, no. 52 (5), pp. 579–587. doi:10.1597/14.067
18. Kalra S. Cleft lips and palates: A societal perspective. *Journal of Cleft Lip Palate and Craniofacial Anomalies*. Medknow, 2014, no. 1 (2), pp. 100. doi: <http://dx.doi.org/10.4103/2348-2125.137901>
19. Motta L., Huanca J. Presurgical nasoalveolar molding therapy in patients with bilateral cleft lip and palate. *Journal of Cleft Lip Palate and Craniofacial Anomalies*, 2017, no. 4 (3), pp. 195. doi:10.4103/jclpca.jclpca\_80\_17
20. Murthy J., Gurramkonda V. B., Lakkakula B. V. K. S. Genetic variant in MTRR A66G, but not MTR A2756G, is associated with risk of non-syndromic cleft lip and palate in Indian population. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine and Pathology*, 2015, no. 27 (6), pp. 782–785. doi:10.1016/j.ajoms.2015.04.008
21. Nagappan N., John J. Oral hygiene and dental caries status among patients with cleft lip, cleft palate and cleft lip, alveolus and palate in Chennai. India. *Journal of Cleft Lip Palate and Craniofacial Anomalies*. Medknow, 2015, no. 2 (1), pp. 49. doi: <http://dx.doi.org/10.4103/2348-2125.150747>
22. Nair L., Singh A., Prasad V., Kumar K. Comparison of oral and dental health status in patients with or without cleft lip and palate deformities undergoing orthodontic treatment. *Journal of Cleft Lip Palate and Craniofacial Anomalies*, 2016, no. 3 (2), pp. 73. doi:10.4103/2348-2125.187509
23. Shah S., Uppal S., Mittal R., Garg R., Gupta A. Epidemiology and clinical profile of cleft lip and palate patients, in a tertiary institute in Punjab, India: A preliminary study. *Journal of Cleft Lip Palate and Craniofacial Anomalies*. Medknow, 2016, no. 3 (1), pp. 32. doi: <http://dx.doi.org/10.4103/2348-2125.176003>
24. Wagner T. Developing a new scissor for cleft surgery: The cleft palate dissection scissor. *Journal of Cleft Lip Palate and Craniofacial Anomalies*, 2017, no. 4 (2), pp. 170. doi:10.4103/jclpca.jclpca\_25\_17
25. Wang W., Jiao X.-H., Wang X.-P., Sun X.-Y., Dong C. MTR, MTRR, and MTHFR Gene Polymorphisms and Susceptibility to Nonsyndromic Cleft Lip With or Without Cleft Palate. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 2016, no. 20 (6), pp. 297–303. doi:10.1089/gtmb.2015.0186

#### Авторы:

##### Олег Сергеевич ЧУЙКИН

к. м. н., доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа  
[detstom.bgty@gmail.com](mailto:detstom.bgty@gmail.com)

##### Орест Зиновьевич ТОПОЛЬНИЦКИЙ

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Московский государственный медико-стоматологический университет, г. Москва

##### Марсель Венерович ГИЛЬМАНОВ

соискатель кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа  
[marselg@list.ru](mailto:marselg@list.ru)

##### Татьяна Викторовна ВИКТОРОВА

д. м. н., профессор, заведующая кафедрой биологии, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа  
[t\\_vict@mail.ru](mailto:t_vict@mail.ru)

##### Наталья Вячеславовна МАКУШЕВА

к. м. н., доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа  
[MakushevaNV@mail.ru](mailto:MakushevaNV@mail.ru)

#### Authors:

##### Oleg S. CHUJKIN

Candidate of Medical Sciences, assistant professor of the Department of Children's Dentistry and Orthodontics Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

##### Orest Z. TOPOL'NICZKIY

doctor of medical Sciences, professor, Head of the Department of Children's Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russia

##### Marsel' V. GIL'MANOV

competitor of the Department of Children's Dentistry and Orthodontic, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

##### Tat'yana V. VIKTOROVA

doctor of medical Sciences, professor, Head of the Department of Biology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

##### Natalya V. MAKUSHEVA

Candidate of Medical Sciences, assistant professor of the Department of Children's Dentistry and Orthodontics Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Поступила 28.04.2018 Received  
Принята к печати 26.05.2018 Accepted