

Шайхутдинова Д.И., Азизова Д.А.

Взаимосвязь между внешнесредовыми, генетическими факторами и риском возникновения врожденной расщелины верхней губы и неба в регионе с нефтехимической промышленностью.

Актуальность. Врожденная расщелина верхней губы и неба (ВРГН) относится к категории наиболее тяжелых пороков челюстно-лицевой области. Частота этой патологии по данным разных авторов колеблется в диапазоне от 12 до 36% всех пороков развития человека (С.В. Дьякова и соавт., 2002; В.В.Рогинский и соавт., 2002). Причиняя не только косметические страдания ребенку, они приводят и к нарушению важнейших функций: дыхания, питания, речи, мимики, слуха.

В Республике Башкортостан ВРГН занимают по частоте первое место среди всех пороков развития у детей (Чуйкин С.В.и соавт., 2005).

ВРГН могут возникать как один из компонентов множественных пороков развития при хромосомных синдромах. К несидромальным формам расщелин губы и неба относятся моногенные (аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, сцепленные с полом), тератогенные (связанные с действием факторов внешней среды) и мультифакториальные пороки (обусловленные воздействием эндогенных и экзогенных факторов).

В литературе имеется немало сведений о влиянии внешнесредовых факторов на процессы формирования расщелин лица в экспериментальных моделях на животных. Показано, что тератогенный эффект вызывают либо очень интенсивные факторы, либо комбинированное влияние нескольких факторов. При этом, во-первых, организм матери должен быть генетически восприимчив к действию внешнесредовых агентов, то есть обладать высокой степенью генетической предрасположенности; во-вторых, сам агент может вызвать желаемый эффект только в том случае, если он действует в соответствующей дозе и в критический момент эмбриогенеза лица. Таким образом, для реализации тератогенного эффекта необходимо воздействие комплекса неблагоприятных факторов среды на генетически восприимчивый организм.

Принимая во внимание, что неблагоприятные внешнесредовые факторы могут провоцировать развитие врожденных пороков развития, нельзя исключить, что высокая частота их возникновения связана с неблагоприятным воздействием окружающей среды в регионах с нефтехимической промышленностью, как, например, в Республике Башкортостан, где сосредоточены крупнейшие в России и Европе нефтехимические комплексы. Между тем, взаимосвязь между генетическими факторами, уровнем загрязнения окружающей среды и частотой возникновения данной

патологии в Республике Башкортостан не изучена. Участие генов детоксикации ксенобиотиков в процессах метаболизма в организме тератогенов указывает на целесообразность поиска возможных генетических маркеров предрасположенности к развитию пороков лица среди полиморфных вариантов данных генетических систем.

В связи с вышеизложенным, для выявления предрасположенности к ВРГН большое значение имеет поиск прогностических критериев - генетических маркеров ВРГН, гено-фенотипических корреляций с нозологическими формами заболевания. Это позволит использовать их при оценке предрасположенности к ВРГН и разработке мер эффективной профилактики.

Целью исследования было оценить ассоциацию генетического полиморфизма генов детоксикации ксенобиотиков (GSTP1, GSTM1 и CYP1A1) с врожденными расщелинами губы и неба в регионе с нефтехимической промышленностью.

Материал и методы исследования. В процессе выполнения работы исследовано 1926 историй болезни детей с ВРГН в возрасте от 6 месяцев до 17 лет, проживающих в РБ.

Молекулярно-генетический анализ проведен у 100 больных с изолированной ВРГН, в возрасте от 6 месяцев до 17 лет (средний возраст – 5,86±0,64 лет), находившихся на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии РДКБ РБ. Для сравнительной оценки результатов использовались данные аналогичных исследований у 205 практически здоровых детей (контрольная группа) из семей, не отягощенных ВРГН, с сопоставимыми объективными данными. Все обследованные являются жителями Республики Башкортостан.

Результаты исследования и их обсуждение. Было выявлено, что у пациентов мужского пола ВРГН встречается существенно чаще – (55,40%), чем у женского пола – (44,60%). По характеру врожденного порока лица и челюстей клинические формы ВРГН распределились следующим образом. Доминирует изолированная расщелина неба (38,68%), затем идет комбинированная расщелина верхней губы, альвеолярного отростка, твердого и мягкого неба (35,31%), на третьем месте изолированная расщелина верхней губы (26,01%). Большее количество расщелин верхней губы - односторонних 76,84%, левосторонние (57,88%) преобладают над правосторонними (18,96%). Такая же закономерность выявлена и среди комбинированных расщелин верхней губы, альвеолярного отростка, мягкого и твердого неба. Среди сопутствующих заболеваний у детей с ВРГН выявлена высокая частота заболеваний ЛОР органов – 77,12%; ОРЗ, ОРВИ – 75,44%; заболеваний дыхательной системы – 39,81%; патологией ЦНС – 32,00%; заболеваний ССС- 17,25% и ЖКТ – 10,96%. У 57,01% детей с ВРГН было отмечено

сочетание нескольких соматических заболеваний. Из 1926 пациентов одновременно с ВРГН имелись пороки развития других локализаций у 9,71%.

Изучение полиморфизма генов системы детоксикации ксенобиотиков у больных с ВРГН и в выборке контрольных индивидов позволяет сделать следующие заключения.

1. Установлена ассоциация мутантного аллеля Val полиморфного локуса Ile462Val гена CYP1A1 с риском развития расщелины верхней губы и нёба.

2. Выявлена взаимосвязь мутантного аллеля Val полиморфного локуса Ile105Val гена GSTP1 с риском развития расщелины губы и неба у мальчиков.

3. Показано, что при наличии мутации в генах CYP1A1 в сочетании с курением матери повышается вероятность возникновения данного порока. Для генов GSTM1 и GSTP1 повышения риска развития ВРГН при курении матери во время беременности не выявлено.

4. Установлено увеличение частоты мутантных аллелей Val гена CYP1A1 и Val гена GSTP1 у больных ВРГН, проживающих в районах Республики Башкортостан с нефтехимической промышленностью.

Выводы. Полученные результаты не претендуют на исчерпывающую характеристику молекулярно-генетических основ заболевания, но служат важным шагом к пониманию значимости углубленного изучения генетической природы ВРГН для выработки стратегии целенаправленной профилактики этой патологии в регионе с нефтехимической промышленностью. Весьма значимым представляется продолжение научных исследований в области изучения молекулярных основ формирования индивидуальной предрасположенности к ВРГН: проведение молекулярно-генетического анализа генов системы детоксикации ксенобиотиков у родителей и сибсов больных с несиндромальными ВРГН.

Литература:

1. Биология: учебное пособие для студентов мед. ВУЗов / Викторова Т.В., Асанов А.Ю., М., «Академия». - 2011. - 289 с.
2. Дьякова, С.В. Специализированное лечение детей с врожденной и наследственной челюстно-лицевой патологией / С.В. Дьякова // Врожденная и наследственная патология головы, лица и шеи у детей: актуальные вопросы комплексного лечения. – М., 2002. - С. 91-95.
3. Реабилитация детей с врожденными черепно-челюстно-лицевыми синдромами / В.В. Рогинский, А.В. Агеева, Г.М. Савицкая [и др.] // Врожденная и наследственная патология головы, лица и шеи у детей: актуальные вопросы комплексного лечения. – М., 2002. - С. 220-227.
4. Чуйкин, С.В. Реабилитация детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба / С.В. Чуйкин, Н.А. Давлетшин, Л.П. Герасимова. – М., 2005. - 294 с.

5. Шайхутдинова Д. И. Использование генетических маркеров для прогнозирования возникновения врожденной расщелины губы и нёба у детей, проживающих в регионе с нефтехимической промышленностью: дис. ... канд. мед. наук . - М., 2007. - 116 с.