

4. Серов В. Н., Гуртовой Б. Л. Гнойно-септические заболевания в акушерстве. М. Медицина, 2012.
5. Bick J. - Ann. N. Y. Acad. Sci., 2008, v. 370, p. 843-850. Gibbs R. S., Huff R. W. - //Am. J. Obstet. Gynec., 136, p. 31-37.

6. Muller-Berghaus G. R., Bohn P., Haber W. - //Brit. J. Haematol., 2016, V. 33. p. 213-220.

Поступила 03.02. 2019

УДК 616.31-007-053.1:577:612.017.1-084

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ВЗГЛЯДОВ НА ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Д.А. Мусаходжаева¹, С.Г. Шаропов², А.Ш. Иноят²

¹Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

²Бухарский государственный медицинский институт

✓ Резюме,

Проведен анализ информации о различных факторах риска развития врожденных пороков, связанных с челюстно-лицевой областью. Об этиологии этих пороков развития нет однозначных представлений, так как они могут быть симптомами ряда наследственных синдромов, а также являются следствием воздействия экзогенных тератогенных факторов (физических, химических, биологических).

Ключевые слова: врожденные пороки, расщелина губы и неба, генетика, различные факторы.

ЮЗ-ЖАҒ СОҲАСИ ТУҒМА НУҚСОНЛАРИ ХАВФ ОМИЛЛАРИНИНГ РИВОЖЛАНИШИГА ЗАМОНАВИЙ КАРАШЛАР ТАҲЛИЛИ

Д.А. Мусаходжаева¹, С.Г. Шаропов², А.Ш. Иноят²

¹Ўз.Р ССВ Иммунология ва инсон геномикаси институти,

²Бухоро давлат тиббиёт институти

✓ Резюме,

Юз-жағ соҳаси билан боғлиқ туғма нуқсонлари турли ҳил хавф омилларининг ривожланиши тўғрисида маълумотлар таҳлили берилган. Ушбу нуқсонларининг ривожланиш этиологияси бўйича маълум бир аниқ тасавурлар мавжуд эмас, чунки булар бир қатор ирсий синдромларининг белгилари бўлиши мумкин ва шунингдек экзоген тератоген омиллар (физикавий, кимёвий, биологик) таъсирининг натижасидир.

Калит сўзлар: туғма нуқсонлар, лаб ва танглай ёриқлари, генетика, турли ҳил омиллар.

THE ANALYSIS OF MODERN VIEW OF RISK FACTORS FOR CONGENITAL MALFORMATIONS OF MAXILLOFACIAL AREA

D.A. Musakhodjaeva¹, S.G. Sharapov², A.Sh. Inoyatov²

¹Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,

² Bukhara State Medical Institute.

✓ Resume,

The analysis of information about various risk factors of congenital malformations associated with the maxillofacial region. On the etiology of these malformations there are no unambiguous ideas, as they can be symptoms of a number of hereditary syndromes, and are also a consequence of the impact of exogenous teratogenic factors (physical, chemical, biological).

Keyword: congenital malformations, cleft lip and palate, genetics, various factors.

Актуальность

Врожденные пороки развития (ВПР) у детей стабильно занимают 1-е место среди причин детской инвалидности и 2-е место - в структуре смертности детей 1-го года жизни [12,25,30]. В последние годы благодаря достижениям эмбриологии, сравнительной анатомии, медицинской генетики, перинатологии и педиатрии, а также моделированию в эксперименте многих ВПР, тератология от науки описательной перешла к познанию причин пороков развития, что послужило предпосылкой к их профилактике [1,5,23].

С позиций современной науки и практики ВПР необходимо рассматривать в 1-ую очередь как след-

ствие разнообразных нарушений здоровья родителей. В зависимости от причин возникновения ВПР могут быть наследственными (эндогенными), экзогенными и мультифакториальными, причем последняя группа значительно преобладает над остальными. Модель формирования ВПР включает множественные причины, как правило, не имеющие специфического действия. Речь идет об ассоциативном влиянии комплекса повреждающих экзо- и эндогенных факторов в критические периоды развития эмбриона или отдельных его органов [3,7,10].

Реакции внутриутробно развивающегося организма на действие факторов внешней среды тесно связаны с периодом его формирования. Деструкция любо-

го звена сложной цепи последовательных и связанных друг с другом событий индивидуального развития организма может нарушать морфогенез и быть причиной пороков развития [20,21,27]. К критическим периодам гисто- и органогенеза относят стадию имплантации (конец 1-й - начало 2-й нед. гестации) и стадию плацентации (3-6-я нед. внутриутробного развития). Действие повреждающего фактора в период имплантации приводит к гибели зародыша, а воздействие аналогичного агента на стадии плацентации может вызвать формирование ВПР. Представленные в научной литературе результаты экспериментальных исследований и клинических наблюдений свидетельствуют о том, что большинство ВПР являются следствием эмбриопатий, когда повреждение происходит от 16-го дня после оплодотворения до конца 8-й нед. Внутриутробной жизни. В этот период развития чувствительность к тератогенам максимальна [32].

Тератогенные факторы (ТФ) могут вызывать генные мутации, хромосомные aberrации, ферментативные нарушения, приводить к гибели клеток, уменьшению клеточного деления, аномалиям внутриклеточной активности и возникновению диспропорций клеточной миграции [35, 36]. Однако при одних и тех же вредных воздействиях на беременных женщин не у всех возникают дефекты развития плода. Этот факт связан с различной степенью генетически обусловленной чувствительности организмов на воздействие одних и тех же факторов агрессии. Например, генетическая вариабельность к действию потенциальных ТФ может проявляться в том, что плод с низким уровнем фермента эпоксидгидролазы бывает более склонен к манифестации синдромов пороков развития, чем обладающий более высоким уровнем активности этого фермента [9,28].

Возникновение первичных ВПР возможно в том случае, когда ТФ действуют до окончания органогенеза. Наблюдение за детьми с ВПР и их семьями в клинической практике далеко не всегда позволяет составить четкое представление о том, что первично в этиологии ВПР у ребенка, даже с установленным при рождении аномальным кариотипом, влияние только генетических факторов, либо индуцирующее действие на мутагенез ТФ и, как следствие, возникновение ВПР [11,14,17].

В настоящее время большинство исследователей считают, что мутации, т.е. изменение наследственных структур на уровне гена или хромосомы, являются одной из наиболее частых причин ВПР человека. Удельный вес хромосомных мутаций (aberrаций) всего 7-8%. Причиной мутаций может быть как внешнее воздействие физических (ионизирующая радиация), химических (химические мутагены) и биологических (вирусы) факторов, так и нарушения внутриклеточных процессов [7,12,31].

Наследственная природа челюстно-лицевых аномалий (ЧЛА) - наиболее частое явление и рецессивно связано с хромосомой X, но также может быть вызвано аутосомально-доминантной наследственностью [1,11]. Была создана теория мезодермального проникновения Флейшмана-Во. По этой теории формирование среднего отдела лица (СОЛ) происходит на 4-6 нед. эмбрионального периода в результате неравномерного дифференцированного роста мезенхимы под эпителием эктодермальной закладки лица. На поверхности лица скопления мезенхимы выявляются в

виде выпячивания эктодермальных валиков, разграниченных эпителиальными складками-"бороздками". По мере пролиферации мезенхимы "бороздки" сглаживаются, валики сливаются, образовавшиеся массы мезенхимы дифференцируются в структуры соответствующих областей лица [18].

Согласно этой теории формирование СОЛ тесно связано с первичным небом - участком тканей, расположенным между первичной носовой полостью и первичной полостью рта. Этот участок формируется путем слияния верхнечелюстного и медиально-носового валиков, при этом эктодермальный слой ("эпителиальная стенка") на месте слияния (склеивания) должен прорасти мезенхимой. Мезенхима его прорастает на 6-й нед. эмбриогенеза. Если этого не произойдет или прорастание будет неполным, то эктодермальный слой в дальнейшем разрушается как любая эмбриональная мембрана, образуется полная или частичная расщелина верхней губы и альвеолярного отростка [4,20,26]. Проведя исследование на эмбрионах 4,5-7 нед., Р.Д. Новоселов подтвердил теорию мезодермального проникновения и обосновал термин "расщелина" верхней губы. Было установлено, что развитие первичного неба тесно связано с формированием не только верхней губы и альвеолярного отростка, но также носа и резцово-части верхней челюсти. Кроме расщелин губы, возникают деформации носа, дефекты альвеолярного отростка, происходят недоразвитие верхней челюсти, дисфункция мышц приротовой области. Отмечено, что уже в антенатальный период порок развития СЧЛ и сопутствующие ему деформации полностью сформированы.

Отмечено, что среди ВПР ЧЛЮ наиболее распространены врожденные расщелины губы и неба [2,6,19,22]. Частота типичных расщелин составляет 1:700-1:1000 новорожденных. Чаше подобные дефекты встречаются у мальчиков, у них же наблюдаются более тяжелые формы патологии. Расщелины губы и неба могут быть изолированными, нередко также и сочетания расщелины неба с расщелиной губы (рис. 1). Эти нарушения весьма разнообразны по своей природе. Они могут быть моногенными либо одним из компонентов множественных пороков при хромосомных нарушениях, иметь мультифакторную природу или быть следствием воздействия средовых факторов. Врожденные расщелины имеют разнообразную форму и протяженность, однако во всех случаях причинами пороков являются нарушения размножения, перемещения, дифференцировки и других клеточных механизмов при срастании закладок в ходе формирования верхней челюсти, твердого неба, верхней губы.

В основе современной теории эмбрионального развития верхней губы и неба лежит идея о том, что в результате краевого контакта отростков происходит слияние и дифференциальная резорбция эпителиальных клеток, ремоделирование и слияние мезодермы с последующей дифференцировкой в костную, мышечную, слизистую и кожные ткани. Направлением, в котором происходит слияние трех отростков, объясняется большая выраженность расщепления губы и неба. Расщепление верхней губы может быть односторонним или двусторонним, полным (вплоть до носа) и неполным (от красной каймы губ до носа). Альвеолярные отростки могут быть как соединены (в норме), так и иметь ту или иную степень расхождения. Второй этап, или небный, завершается на 10 нед.

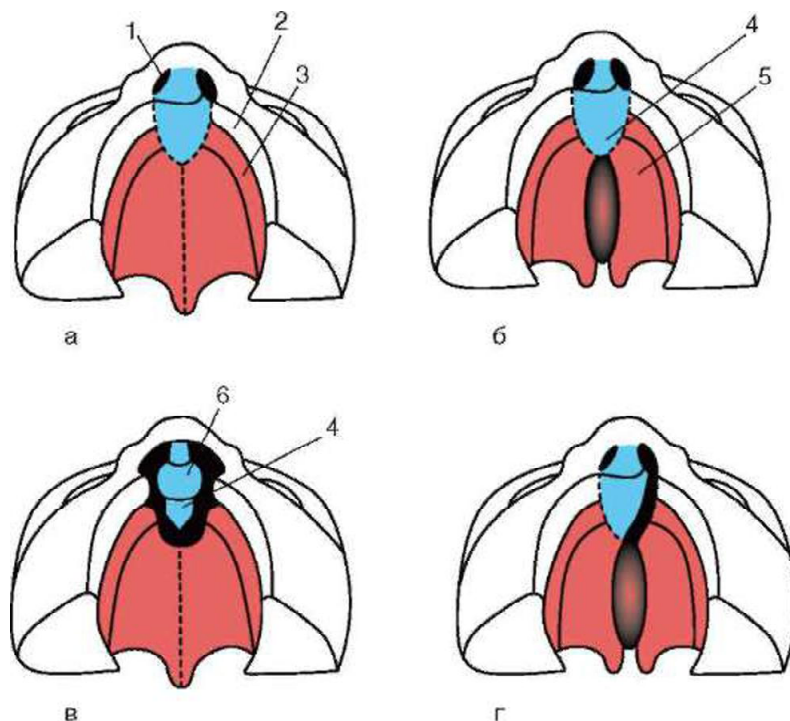


Рис. 1. Различные варианты расщелины твердого неба и губы: а — односторонняя расщелина губы; б — неполная расщелина неба; в — неполная двусторонняя расщелина губы и неба; г — полная односторонняя расщелина губы и неба; 1 — ноздря; 2 — губа; 3 — верхняя челюсть; 4 — первичное небо; 5 — вторичное небо; 6 — фильтр.

внутриутробного развития. Увеличиваясь в размерах, латеральные небные пластинки смещаются в медиальном направлении. Поскольку к этому моменту первичное небо уже сформировалось на 6-ой нед. (вместе с верхней губой), вторичное небо (кзади и латеральнее резцового отверстия) претерпевает аналогичные процессы резорбции эпителия и слияния мезодермы, с последующим слиянием вдоль средней линии. В начале этого процесса зачаток языка расположен между латеральными небными пластинками. По мере их слияния происходит постепенное опущение языка. Спереди процесс ограничен резцовым отверстием, сзади — малым язычком. Этот факт объясняет наличие различных форм расщепления твердого неба: от расщелины язычка до полного расхождения вторичного неба (расщелина продолжается до резцового отверстия) [13,15,16,26,29].

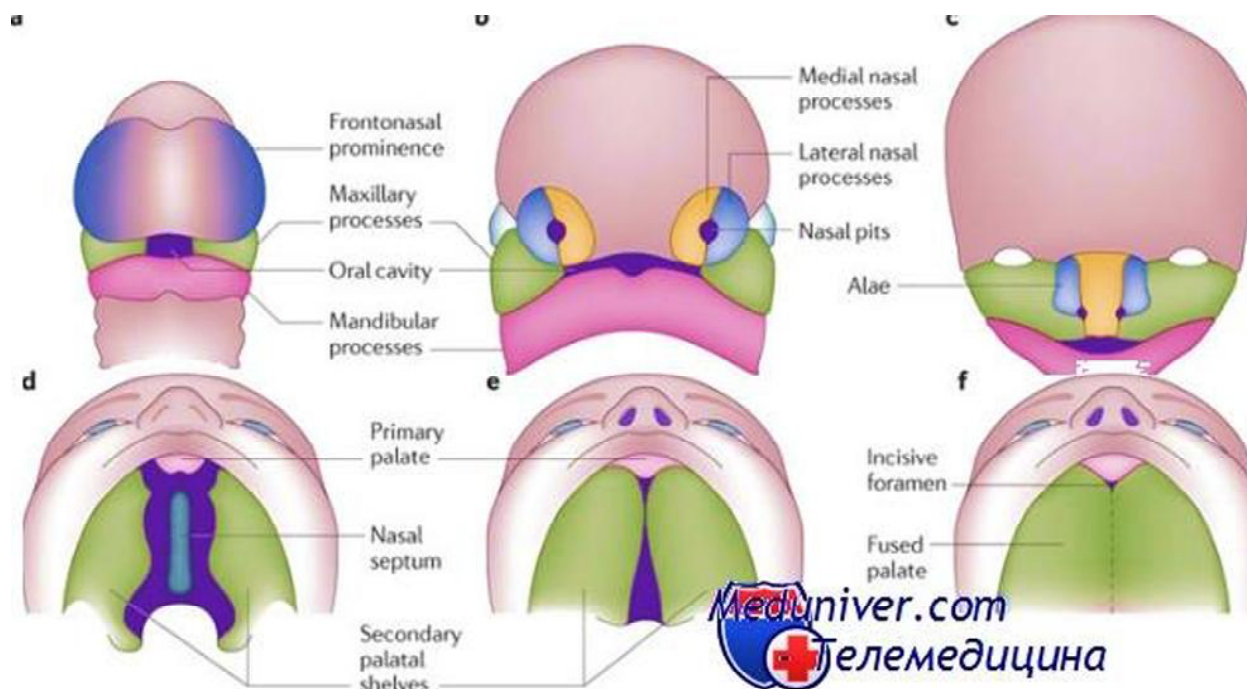
У однояйцовых близнецов показатель конкордантности составляет приблизительно 30% и около 2% (такой же, как и риск для сибсов) у разнояйцовых близнецов. Расщелина губы/неба обычно этиологически отличается от изолированной расщелины неба без расщелины губы, появляющейся вследствие неправильного слияния фронтального и максиллярного отростков приблизительно на 35-е сутки гестации. Около 60-80% больных с расщелиной губы и неба — мужчины. Расщелина губы с расщелиной или без расщелины неба гетерогенна и включает формы, в которых расщелина представляет только один из признаков синдрома и сочетается с другими аномалиями — синдромальные расщелины губы, а также формы, не связанные с другими врожденными дефектами — несиндромальные расщелины. Синдромальные расщелины могут наследоваться как менделирующее моногенное заболевание или вызываться хромосомным

заболеванием (особенно трисомия 13 и 4p-) или тератогенным воздействием (краснушная, талидомидная или противосудорожная эмбриопатии) [24,29].

Несиндромальные расщелины губы с расщелиной или без расщелины неба также могут наследоваться как моногенное заболевание, но чаще встречаются как спорадические случаи в некоторых семьях или проявляя определенную степень семейного накопления без очевидного менделирующего типа наследования в других. Один из признаков при многофакторном наследовании — то, что риск повторения тем выше, чем больше больных родственников в семье. Другой признак многофакторного наследования — риск заболевания у родственников более пораженного пробанда выше, чем риск для родственников слабо пораженного.

На самом деле, в семьях с изолированным случаем расщелины губы с расщелиной или без расщелины неба, отмечено увеличение риска повторения с возрастом тяжести проявлений у пробанда, от одностороннего до двустороннего, и от изолированной расщелины губы до расщелины губы с расщелиной неба. Объяснение для всех этих наблюдений — большая тяжесть болезни и большее число больных родственников у пробанда — указывают на наличие большего числа аллелей, предрасполагающих к болезни в семье [33,34,38].

Прогресс в определении генов, ответственных за многофакторную несиндромальную расщелину губы с расщелиной или без расщелины неба, исходит из исследования редких моногенных форм синдромальной расщелины. Это X-сцепленная расщелина с анкилоглоссией (укороченной уздечкой языка) и две формы аутосомно-доминантной расщелины, связанная с отсутствием зубов и сочетающаяся с бесплод-



ем и аносмией (отсутствием обоняния). Три менделирующих формы синдромальной расщелины вызваны мутациями в двух генах фактора транскрипции, *TBX1* и *MSX1*, и в гене *FGFR1*, кодирующем сигнальную молекулу клетки. Поразительно то, что ряд редких мутаций обнаружен во всех трех этих генах у пациентов различного этнического происхождения с несиндромальной расщелиной губы с расщелиной или без расщелины нёба. Частота мутаций у пациентов оказалась приблизительно 5% для *TBX1*, приблизительно 2% для *MSX1* и 1% для *FGFR1*. В некоторых случаях при обследовании остальных членов семьи можно обнаружить больных с более типичной симптоматикой синдромов, связанных с мутациями в данных генах [35-37].

Другой ген фактора транскрипции, *IRF6*, мутации в котором вызывают синдромальную форму расщелины губы, известную как синдром Ван дер Вуда, также задействован в развитии несиндромальной расщелины. При синдроме Ван дер Вуда у 85% пациентов имеются ямки на нижней губе, но у 15% может оказаться только раздвоенная губа или нёбо. Тем не менее, весьма вероятно, что перечисленные гены представляют только часть общего генетического вклада в развитие данного врожденного дефекта и что существует выраженная локусная и аллельная гетерогенность. Неизвестно, какая часть больных имеет дефект, вызванный редкими аллелями в дополнительных единственных локусах или многофакторными взаимодействиями более частых аллелей во многих локусах. Наконец, хорошо доказанный фактор риска для расщелины губы с расщелиной или без расщелины нёба - курение матери. Риск, связанный с этим фактором окружающей среды, сам может иметь генетическую основу из-за генетических изменений у матери или плода, изменяющих метаболизм загрязняющих веществ, производимых табачным дымом. Секвенирование генов, вовлеченных в формирование расщелины губы с расщелиной или без расщелины нёба, может дать полезную информацию семьям, нуждающимся в генетическом консультировании, особенно

когда есть семейный анамнез по некоторым аномалиям, включая язык, зубы, обоняние или бесплодие. Тем не менее, методы обнаружения мутаций ограничены недостатком знаний пенетрантности всего спектра мутантных аллелей, которые могут присутствовать во всех четырех локусах. При отсутствии любой специфической информации, относящейся к участю конкретного локуса или мутации, единственный способ, доступный для генетического консультирования, - расчет эмпирического риска [37].

Таким образом, факторы, приводящие к формированию ВПР расщелины губы и неба, чрезвычайно разнообразны и изменчивы и в значительной части случаев этиология большинства из них остается неясной. Причиной этого является отсутствие информации о роли существующих, в том числе регионально специфичных, факторов тератогенеза, недооценка их важности, а также нередко отсутствие возможности использования современной диагностической базы для изучения этиологии этого порока на молекулярно-генетическом уровне. Все эти обстоятельства требуют пристального внимания и взаимодействия не только педиатров, стоматологов и акушеров-гинекологов, но и экологов, гигиенистов, эпидемиологов, генетиков, организаторов здравоохранения и других специалистов с целью разработки оптимизации программ профилактики врожденных пороков челюстно-лицевой области в различных регионах страны [39,40].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Аверьянов С.В. Концепция этиологии, патогенеза и профилактика зубочелюстных аномалий у детского населения, проживающих в зоне экологического неблагополучия: /Автореф. дис...док.мед. наук. Пермь, 2010. - 49 с.
2. Амануллаев Р.А. Совершенствование медицинской реабилитации детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба в Республике Узбекистан. /Автореф. Дис...докт.мед.наук Ташкент. 2005.27 с.
3. Андреева М. В. Состояние репродуктивного здоровья женщин и здоровья их потомков в регионе с экологически напряженной обстановкой //Журнал акушерства и женских болезней. 2000. Т. XLIX. № 3. С. 29-30.

4. Атоева М.А. Влияние экологических факторов среды на развитие зубочелюстных аномалий у детей и разработка лечебно-профилактических мероприятий (на примере г. Зарафшана и Бухары) /автореферат дис.канд.мед.наук Ташкент 2007. С.23.
5. Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Новиков П. В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей (путеводитель по клинической генетике. /М.: Триада-Х, 2004. 560 с.
6. Бочков Н.П. Наследственность человека и мутагены внешней среды /М.: Медицина, 1989. - 269 с.
7. Галонский В.Г., Радкевич А.А., Шушакова А.А. и др. Распространенность врожденных расщелин верхней губы, альвеолярного отростка верхней челюсти, твердого и мягкого неба в Красноярском крае //Стоматология детского возраста и профилактика. 2012. № 3.С. 28-31.
8. Гаффаров С.А., Отабоев Ш.Т., Олимов С.Ш. Экологическая стабильность, стоматология и здоровье человека: пособие для педагогов высших учебных заведений, слушателей факультетов усовершенствования врачей, специалистов стоматологов и экологов. /Ташкент "Академнашр" 2014.С. 197-199.
9. Гордеев В.В. Прогнозирование вероятности и характера врожденных аномалий у детей потомков лиц, подвергшихся воздействию ядерного взрыва //Материалы I Всероссийского конгресса "Современные технологии в педиатрии и детской хирургии". М., 2002. С. 301.
10. Дурнев А. Д. Профилактика индуцированного мутагенеза // Медицинская генетика. 2005. Т. 4. № 4. - С. 181.
11. Ешиев А.М., Дарбишев Э.П., Давыдова А.К. Частота и причины рождаемости детей с врожденными расщелинами по Южному региону Кыргызстана //Молодой ученый. - 2014. - № 21. - С. 39-41.
12. Зарницына Н.Ю., Евсеева Т.Н., Евсеева М.А. Врожденные пороки развития у детей г. Перми и Пермской области // Вопросы современной педиатрии. 2005. Т. 4. Прилож. № 1. С. 182.
13. Ибрагимова А.И. Клинические данные о генотоксическом действии ионизирующей радиации //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2003. № 6. С. 51-55.
14. Игнатъева О.В. Врожденные расщелины верхней губы и неба у детей в Чувашской Республике //Современные проблемы науки и образования 2013. - № 3. - С.1-8.
15. Кирющенков А. П., Тараховский М. Л. Влияние лекарственных средств на плод // М.: Медицина, 1990. - 272 с.
16. Козей С.А., Петрова Р.М. Факторы формирования неба в эмбриогенезе человека. //Развитие и строение регулирующих систем. - Минск, 2005. - С. 101-106.
17. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. /М., 2007. 448с.
18. Кулаков О.Б., Мальгинов Н.Н., Першина М.А.,Субботин И.А. Замещение дефектов альвеолярного отростка и зубных рядов у пациентов с врожденной патологией челюстно-лицевой области //Институт Стоматологии. - 2013. - № 2. - С. 56-58
19. Леонов А.Г., Ионова Ж.В. Врожденная и наследственная патология головы, лица и шеи у детей // Актуальные вопросы комплексного лечения: материалы науч.-практич. конф. - М., 2006. - С. 110-112.
20. Мирзаян Э.И. Структура инвалидности вследствие врожденных аномалий (пороков развития) у детей с учетом гендерных особенностей //Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. - 2011. - № 1. - С.30-33.
21. Николаев С.А., Першина М.А., Ульянов С.А. и др. Анализ и пути профилактики осложнений костной пластики расщелины альвеолярного отростка у детей и подростков с врожденной расщелиной верхней губы, альвеолярного отростка, неба // Российская стоматология. - 2014. - Том. 7. - № 3. - : С. 24-29.
22. Новикова И.И., Оглезнев Г.А., Ляпин В.А. Социально-гигиенические и экологические аспекты сохранения популяционного здоровья детей и подростков // Здоровье населения и среда обитания. - 2005. - № 6. - С. 4-12.
23. Панкова Е.Е. Эпидемиология врожденных пороков развития в Краснодарском крае: /Автореф. дис.... канд. мед.наук. Томск, 2009. - 23 с.
24. Плотко И.С. Случай пренатальной ультразвуковой диагностики монозиготных близнецов, дискордантных по врожденным порокам развития: двусторонняя расщелина губы и неба у первого плода и анэнцефалия у второго плода // Пренатальная диагностика. - 2009. - Т 8. - № 3. - С. 259-262.
25. Полунин И.Н., Асфандиярова Р.И. Структурные преобразования органов и тканей на этапах онтогенеза в норме и при воздействии антропогенных факторов // Проблемы экологии в медицине. Астрахань: АГМА, 2006. - 276 с.
26. Романенко О.П., Верлинская Д.К. Некоторые факторы, способствующие рождению детей с врожденными пороками развития, по данным мониторинга Санкт-Петербурга // Медицинская генетика. - 2005. - Т. 4. - № 6. - С. 259.
27. Силягина А.Е., Кузьмина Т.В., Сусков И.И. и др. Особенности формирования врожденных пороков развития у детей из семей ликвидаторов радиационной аварии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2005. - № 2. - С. 53-56.
28. Супиев Т.К., Мамедов Ад.А., Негаметзянов Н.Г. Врожденная расщелина верхней губы и неба (этиология, патогенез, вопросы медико-социальной реабилитации) // Монография, Алма-Аты. - 2013. - 238 с.
29. Тихонова Г. И., Лебедева Н. В. Условия труда родителей и врожденные пороки развития у детей // Вопросы современной педиатрии. - 2005. - Т. 4. - Прилож. № 1. - С. 529.
30. Филиппов О.С., Казанцева А.А. Комплексное изучение факторов, влияющих на возникновение врожденных пороков развития // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2004. - № 1. - С. 37-40.
31. Чернышов В.Н., Куцев С.И., Сависько А.А. Изучение уровня стабильных хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови у детей, рожденных в семьях ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС методом флуоресцентной гибридизации in situ // Материалы I Всероссийского конгресса "Современные технологии в педиатрии и детской хирургии". - М., 2002. - С. 134-135.
32. Чурносков М.И. Экология и врожденные аномалии у детей : монография /Белгород : Изд-во БелГУ, 2005. - 168 с.
33. Шайхутдинова Д.И. Использование генетических маркеров для прогнозирования возникновения врожденной расщелины губы и неба у детей, проживающих в регионе с нефтехимической промышленностью: /Автореф. дисс... канд. мед.наук.- Москва. - 2007. -21 с.
34. Шакирова Р.Р., Ускова М.П., Бибик Т.В. Зубочелюстные аномалии у детей с врожденными расщелинами губы и/или неба в Удмуртской Республике // Практическая медицина. - 2009. - № 1. - С.87.
35. Chevrier C, Perret C, Bahuau M et al. Interaction between the ADH1C polymorphism and maternal alcohol intake in the risk of nonsyndromic oral clefts: An evaluation of the contribution of child and maternal genotypes // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. - 2005. - Vol. 73. - P. 114-122.
36. Francis-West PH, Robson L, Evans DJ. Craniofacial development: the tissue and molecular interactions that control development of the head // Adv Anat Embryol Cell Biol. - 2003. - Vol. 169. III-VI. - P. 1-138.
37. Katherine Neiswanger, Kevin W. Chirigos, Cherise M. Klotz and Mary L. Marazita Whorl Patterns on the Lower Lip are Associated with Nonsyndromic Cleft Lip with or without Cleft Palate// Am J Med Genet A. - 2009. - Vol. 149A. - № 12. - P. 2673-2679.
38. Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: A meta-analysis // Bull World Health Organ. - 2004. - Vol. 82. - P. 213-218.
39. Lopes de Rezen de Barbosa G., Pimenta LA, Pretti H et al. Difference in maxillars in us volumes of patients with cleft lip and palate// Int J Pediatr Otorhinolaryngol. - 2014. - Vol. 78. - № 12. - P. 2234-2236.

Поступила 02.03. 2019