



Анализ повреждения ДНК в прогнозировании врожденной расщелины губы и неба у ребенка при планировании беременности у женщины в регионе с экотоксикантами

О.С. Чуйкин^{1*}, В.Н. Павлов¹, Д.О. Каримов², Д.Д. Каримов², К.Н. Кучук¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

²Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека, Уфа, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Метод ДНК-комет считается одним из наиболее чувствительных способов для регистрации генотоксических эффектов, возникающих в различных биологических тканях и жидкостях. В его основе лежит оценка миграции фрагментов хромосомной ДНК в электрическом поле, причем величина смещения коррелирует со степенью повреждения генетического материала. **Материалы и методы.** Исследование проводилось в ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», расположенном в городе Уфе. В исследовании были сравнены пять групп: 40 детей с ВРГН, проживающих в регионе без экотоксикантов; 60 детей с ВРГН, проживающих в регионе с экотоксикантами; 40 матерей детей, проживающих в регионе без экотоксикантов; 60 матерей детей, проживающих в регионе с экотоксикантами; 40 условно здоровых детей для определения нормальных значений исследуемых показателей. Исследование лимфоцитов из венозной крови проводилось путем фрагментации ДНК с использованием ДНК-комет в щелочных условиях (Comet Assay). Окраску геля проводили флуоресцентным красителем SYBR Green I. Для статистического анализа полученных данных применяли язык R (версия 4.x) с пакетом stats. **Результаты.** В группе детей с ВРГН, проживающих в регионе с экотоксикантами, средние значения длины хвоста составили 11,473 мкм (95% CI 11,411 – 11,535), процента ДНК в хвосте кометы определено 7,816 ед. (95% CI 7,768 – 7,865), момента хвоста было на уровне 0,897 ед. (95% CI 0,886 – 0,907). В группе матерей детей, проживающих в регионе с экотоксикантами, средние значения длины хвоста определены на уровне 11,403 мкм (95% CI 11,336 – 11,470), процента ДНК в хвосте кометы составило 6,662 ед. (95% CI 6,628 – 6,697), момента хвоста определялось как 0,760 ед. (95% CI 0,754 – 0,766). **Заключение.** Прогнозирование врожденной расщелины губы и неба у ребенка при планировании беременности у женщин в регионе с экотоксикантами с применением метода ДНК комет высокоэффективно и при средних значениях длины хвоста 11,0 мкм и более, процента ДНК в хвосте кометы 6,5 ед. и более, момента хвоста 0,73 ед. и более, можно прогнозировать высокий риск рождения ребёнка с врожденной расщелиной губы и неба.

Ключевые слова: врожденная расщелина губы и неба, регион с экотоксикантами, метод ДНК-комет, повреждение ДНК, патогенез, прогнозирование, планирование беременности

Для цитирования: Чуйкин ОС, Павлов ВН, Каримов ДО, Каримов ДД, Кучук. КН. Анализ повреждения ДНК в прогнозировании врожденной расщелины губы и неба у ребенка при планировании беременности у женщины в регионе с экотоксикантами. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2025;25(3):000-000. <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2025-892>

***Автор, ответственный за связь с редакцией:** Чуйкин Олег Сергеевич, кафедра детской стоматологии и ортодонтии, Башкирский государственный медицинский университет, 450008, ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, Российская Федерация. Для переписки: chuykin2014@yandex.ru

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Благодарности: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. Индивидуальные благодарности для декларирования отсутствуют.

Comet assay-based risk prediction of cleft lip and palate during preconception planning in women residing in areas with environmental toxicants

O.S. Chuikin^{1*}, V.N. Pavlov¹, D.O. Karimov², D.D. Karimov², K.N. Kuchuk¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

²Ufa Scientific Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance. The alkaline comet assay is among the most sensitive methods for detecting genotoxic effects in diverse tissues and body fluids. It quantifies the migration of fragmented chromosomal DNA in an electric field; the extent of migration correlates with the degree of DNA damage. **Materials and methods.** The study was conducted at the Republican Children's Clinical Hospital (Ufa, Russian Federation). Five groups were compared: (1) 40 children with cleft lip and palate (CLP) living in an area without environmental toxicants; (2) 60 children with CLP living in an area with environmental toxicants; (3) 40 mothers residing in an area without environmental toxicants; (4) 60 mothers residing in an area with environmental toxicants; and (5) 40 apparently healthy children to establish reference values. Peripheral blood lymphocytes were evaluated using the alkaline comet assay. Gels were stained with SYBR Green I. Statistical analyses were performed in R (version 4.x) using the stats package. **Results.** Among children with CLP residing in areas with environmental toxicants, the mean tail length measured 11.473 μm (95% CI, 11.411–11.535), % tail DNA averaged 7.816 (95% CI, 7.768–7.865), and the tail moment amounted to 0.897 (95% CI, 0.886–0.907). In mothers from the same areas, the mean tail length reached 11.403 μm (95% CI, 11.336–11.470), % tail DNA averaged 6.662 (95% CI, 6.628–6.697), and the tail moment was estimated at 0.760 (95% CI, 0.754–0.766). **Conclusion.** Use of the alkaline comet assay during preconception planning in women residing in regions with environmental toxicant contamination provides significant clinical utility for risk prediction of CLP in offspring. Thresholds of tail length $\geq 11.0 \mu\text{m}$, % tail DNA ≥ 6.5 , and tail moment ≥ 0.73 are associated with a markedly increased predicted risk of cleft lip and palate in the offspring.

Keywords: cleft lip and palate; environmental toxicants; alkaline comet assay; DNA damage; pathogenesis; risk prediction; preconception planning

For citation: Chuikin O.S., Pavlov V.N., Karimov D.O., Karimov D.D., Kuchuk K.N. Comet assay-based risk prediction of cleft lip and palate during preconception planning in women residing in areas with environmental toxicants. *Pediatric dentistry and dental prophylaxis*. 2025;25(3):000-000. (In Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2025-892>

***Corresponding author:** Oleg S. Chuikin, Department of the Pediatric Dentistry and Orthodontics, Bashkir State Medical University, 3 Lenina Str., Ufa, Russian Federation, 450008. For correspondence: chuykin2014@yandex.ru

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments: The authors declare that there was no external funding for the study. There are no individual acknowledgments to declare.

ВВЕДЕНИЕ

В формировании врожденных пороков развития плода, в том числе врожденных расщелин губы и неба (ВРГиН), основным в патогенезе является повреждение ДНК в результате экзогенных воздействий на организм матери на этапе планирования беременности [1-3]. При работе нефтехимических и нефтеперерабатывающих предприятий в атмосферный воздух выбрасываются токсические вещества, обладающие высокой токсичностью (эмбрио- и цитотоксичностью), воздействие которых на женщину в период формирования плода может привести к врожденным порокам. Тератогенным и мутагенным свойством обладает множество токсических веществ, выделяемых промышленными предприятиями в атмосферный воздух, но особую группу токсичности представляет бензапирен и формальдегид. [4-7].

Метод ДНК-комет считается одним из наиболее чувствительных способов для регистрации генотоксических эффектов, возникающих в различных биологических тканях и жидкостях. В его основе лежит оценка миграции фрагментов хромосомной ДНК в электрическом поле, причем величина смещения коррелирует со степенью повреждения генетического материала. Когда происходит разрыв цепи ДНК, теряется исходная упорядоченная структура хроматина, формируются участки, свободно пере-

двигающиеся к аноду, в результате чего при флуоресцентной визуализации образуется фигура, напоминающая комету [8-14].

Цель исследования: определение значений степени повреждения ДНК для прогнозирования ВРГиН у ребенка на этапе планирования беременности у женщины в регионе с экотоксикантами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», расположенном в городе Уфе. В исследовании было проведено сравнение пяти групп: 40 детей с ВРГиН, проживающих в регионе без экотоксикантов; 60 детей с ВРГиН, проживающих в регионе с экотоксикантами; 40 матерей детей, проживающих в регионе без экотоксикантов; 60 матерей детей, проживающих в регионе с экотоксикантами; 40 условно здоровых детей для определения нормальных значений исследуемых показателей. Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и выполнено с позиций доказательной медицины с соблюдением требований, установленных Кодексом врачебной этики РФ и Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» и Хельсинской декларацией.

Забор крови осуществлялся натошак, с применением вакуумных пробирок, содержащих антикоагулянт (ЭДТА). Доставку биоматериала производили в Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека, где из образцов при помощи методов седиментации и центрифугирования выделяли лимфоциты. Фрагментацию ДНК выявляли с использованием ДНК-комет в щелочных условиях (Comet Assay). Окраску геля проводили флуоресцентным красителем SYBR Green I, время инкубации составляло полчаса. Сформированные структуры рассматривали с помощью люминесцентного микроскопа.

Для статистического анализа полученных данных применяли язык Python (версия 3.10) с пакетом stats. Нормальность распределения основных показателей (например, Tail Length и Tail DNA %) оценивали при помощи теста Шапиро – Уилка. Если распределение соответствовало нормальному, групповые средние сравнивали по однофакторному дисперсионному анализу (ANOVA). При выявлении достоверных межгрупповых различий ($p < 0,05$) использовали пост-хок-анализ с корректировкой на множественные сравнения (в частности, метод Тьюки). Из описательных характеристик вычисляли среднее арифметическое (Mean), стандартную ошибку (SE) и 95% доверительный интервал.

При средних значениях длины хвоста 11,0 мкм и более, процента ДНК в хвосте кометы 6.5 ед. и более, момента хвоста 0,73 ед. и более прогнозируют высокий риск рождения ребенка с ВРГН.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ флуоресцентной визуализации степени повреждения ДНК показал достоверно более высокий уровень повреждения структур ДНК у матерей детей с ВРГН из регионов с промышленными нефтехимическими экотоксикантами (табл. 1).

В группе детей с ВРГН, проживающих в регионе без экотоксикантов, средние значения длины хвоста 10,761 мкм (95% CI 10,705 – 10,817), процента ДНК в хвосте кометы 5,460 ед. (95% CI 5,433 – 5,487), момента хвоста 0,588 ед. (95% CI Lower 0,583 – 0,592).

В группе детей с ВРГН, проживающих в регионе с экотоксикантами, средние значения длины хвоста составили 11,473 мкм (95% CI 11,411 – 11,535), процента ДНК в хвосте кометы определено 7,816 ед. (95% CI 7,768 – 7,865), момента хвоста было на уровне 0,897 ед. (95% CI 0,886 – 0,907).

В контрольной группе детей средние значения длины хвоста 10,697 мкм (95% CI 10,644 – 10,751), процента ДНК в хвосте кометы 5,144 ед. (95% CI 5,115 – 5,173), момента хвоста 0,550 ед. (95% CI 0,546 – 0,556).

В группе матерей детей, проживающих в регионе без экотоксикантов, средние значения длины хвоста 10,855 мкм (95% CI 10,794 – 10,917), процента ДНК в хвосте кометы 5,505 ед. (95% CI 5,475 – 5,535), момента хвоста 0,598 ед. (95% CI 0,591 – 0,604).

В группе матерей детей, проживающих в регионе с экотоксикантами, средние значения длины хвоста

Таблица 1. Значения параметров ДНК-комет в исследуемых группах (длины хвоста, процента ДНК в хвосте кометы, момента хвоста). Источник: составлено авторами

Table 1. Values of comet assay parameters in the study groups (tail length, % tail DNA, tail moment). Sources: compiled by the author

Группа / Group	Показатель / Parameter	Значение (95% ДИ) / Mean 95% CI
Дети с ВРГН в регионе без экотоксикантов Children with CLP in areas without environmental toxicants	Значения длины хвоста / Tail length (μm)	10,761 (10,705 – 10,817)
	Процент ДНК в хвосте / % tail DNA	5,460 (0,583 – 0,592)
	Момент хвоста / Tail moment	0,588 (0,583 – 0,592)
Дети с ВРГН в регионе с экотоксикантами Children with CLP in areas with environmental toxicants	Значения длины хвоста / Tail length (μm)	11,473 (11,411 – 11,535)
	Процент ДНК в хвосте / % tail DNA	7,816 (7,768 – 7,865)
	Момент хвоста / Tail moment	0,897 (0,886 – 0,907)
Контрольная группа детей Controls	Значения длины хвоста / Tail length (μm)	10,697 (10,644 – 10,751)
	Процент ДНК в хвосте / % tail DNA	5,144 (5,115 – 5,173)
	Момент хвоста / Tail moment	0,550 (0,546 – 0,556)
Матери в регионе без экотоксикантов Mothers in areas without environmental toxicants	Значения длины хвоста / Tail length (μm)	10,855 (5,475 – 5,535)
	Процент ДНК в хвосте / % tail DNA	5,505 (5,475 – 5,535)
	Момент хвоста / Tail moment	0,598 (0,591 – 0,604)
Матери в регионе с экотоксикантами Mothers in areas with environmental toxicants	Значения длины хвоста / Tail length (μm)	11,403 (11,336 – 11,470)
	Процент ДНК в хвосте / % tail DNA	6,662 (6,628 – 6,697)
	Момент хвоста / Tail moment	0,760 (0,754 – 0,766)

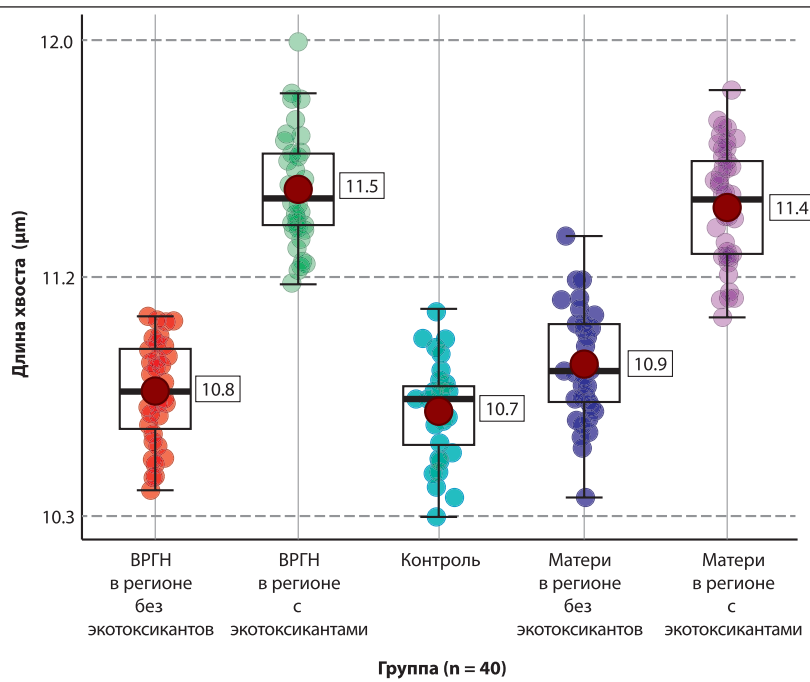


Рис. 1.
Распределение
и средние значения
длины хвоста
в исследуемых группах.
Источник: составлено авторами

Fig. 1.
Distribution
and mean tail length
across the study groups.
Sources: compiled by the author

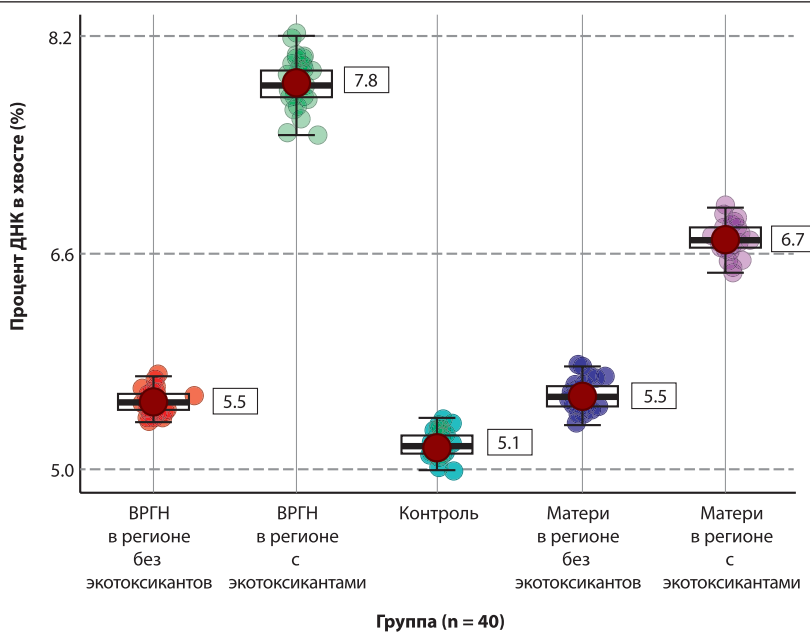


Рис. 2.
Распределение
и средние значения
процента ДНК в хвосте
в исследуемых группах.
Источник: составлено авторами

Fig. 2.
Distribution
and mean % tail DNA
across the study groups.
Sources: compiled by the author

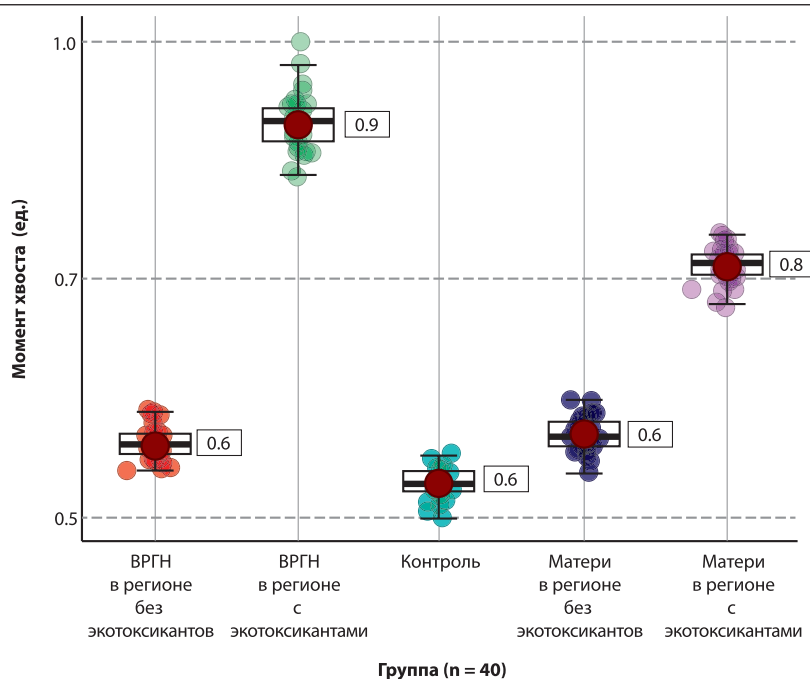


Рис. 3.
Распределение
и средние значения
момента хвоста
в исследуемых группах.
Источник: составлено авторами

Fig. 3.
Distribution
and mean tail moment
across the study groups.
Sources: compiled by the author

Таблица 2. Клинические случаи применения методики ДНК-комет. Источник: составлено авторами
Table 2. Clinical cases involving the use of the alkaline comet assay. Sources: compiled by the author

№	Клинический случай / Clinical Case	Результат / Result
1.	Женщина Г., 32 лет, проживает в промышленном регионе с высоким уровнем экотоксикантов в атмосферном воздухе. Планирует беременность. Обратилась с целью предгравидарного обследования и подготовки к планируемой беременности. В венозной крови по методике определения уровня фрагментации ДНК в лимфоцитах периферической крови (метод ДНК-комет) получены средние значения: длины хвоста -11,6 мкм, процента ДНК в хвосте кометы – 6,9 ед., момента хвоста – 0,800 ед. G., a 32-year-old woman living in an industrial area with high levels of ecotoxins in the air, is planning a pregnancy. She has applied for a pre-pregnancy examination and preparation for her planned pregnancy. Using the DNA comet assay, which measures the level of DNA fragmentation in peripheral blood lymphocytes, average values were obtained from her venous blood: tail length – 11.6 microns, percentage of DNA in the tail – 6.9%, and tail moment – 0.800.	Прогнозирован высокий риск рождения ребенка с ВРГН. A high risk of having a child with CLP has been predicted. This woman has recorded the birth of a child with this condition.
2.	Женщина С., 37 лет, проживает в промышленном регионе с высоким уровнем экотоксикантов в атмосферном воздухе. Планирует беременность. Обратилась с целью предгравидарного обследования и подготовки к планируемой беременности. В венозной крови по методике определения уровня фрагментации ДНК в лимфоцитах периферической крови (метод ДНК-комет) получены средние значения: длины хвоста – 11,9 мкм, процента ДНК в хвосте кометы – 6,6 ед., момента хвоста – 0,785 ед. A 37-year-old woman, S., lives in an area with a high concentration of ecotoxins in the air. She is planning to become pregnant and has applied for a pre-pregnancy examination to prepare for her planned pregnancy. Using the DNA comet assay method, average values were obtained from her venous blood: tail length – 11.9 microns, percentage of DNA in the tail – 6.6 units, and tail moment – 0.785 units.	Прогнозирован высокий риск рождения ребенка с ВРГН. У данной женщины зарегистрирован факт рождения ребенка с ВРГН. A high risk of having a child with CLP has been predicted. This woman has recorded the birth of a child with this condition.
3.	Женщина К., 28 лет, проживает в промышленном регионе с высоким уровнем экотоксикантов в атмосферном воздухе. Планирует беременность. Обратилась с целью предгравидарного обследования и подготовки к планируемой беременности. В венозной крови по методике определения уровня фрагментации ДНК в лимфоцитах периферической крови (метод ДНК-комет) получены средние значения: длины хвоста -10,9 мкм, процента ДНК в хвосте кометы – 6,4 ед., момента хвоста – 0,698 ед. K., a 28-year-old woman living in an industrial area with a high level of air pollution, is planning to become pregnant. She has applied for a prenatal examination and preparation for her planned pregnancy. The results of her venous blood test, conducted using the DNA comet assay method, showed the following average values: tail length of 10.9 microns, DNA percentage in the tail of the comet of 6.4%, and tail moment of 0.698.	Прогнозирован низкий риск рождения ребенка с ВРГН. У данной женщины зарегистрирован факт рождения здорового ребенка. A low risk of having a child with CLP is predicted for this woman. She has a history of giving birth to healthy children.
4.	Женщина И., 35 лет, проживает в промышленном регионе с высоким уровнем экотоксикантов в атмосферном воздухе. Планирует беременность. Обратилась с целью предгравидарного обследования и подготовки к планируемой беременности. В венозной крови по методике определения уровня фрагментации ДНК в лимфоцитах периферической крови (метод ДНК-комет) получены средние значения: длины хвоста – 10,5 мкм, процента ДНК в хвосте кометы – 6,1 ед., момента хвоста – 0,641 ед. A 35-year-old woman I. living in an industrial area with high levels of ecotoxins in the air is planning a pregnancy. She has applied for a pre-pregnancy check-up and preparation for the planned pregnancy. Using the DNA comet assay to measure DNA fragmentation in her peripheral blood lymphocytes, the following average values were obtained from her venous blood: the tail length was 10.5 microns, the percentage of DNA in the tail was 6.1%, and the tail moment was 0.641.	Прогнозирован низкий риск рождения ребенка с ВРГН. У данной женщины зарегистрирован факт рождения здорового ребенка. A low risk of having a child with CLP is predicted. This woman has successfully delivered a healthy baby.
5.	Женщина А., 36 лет, проживает в промышленном регионе с высоким уровнем экотоксикантов в атмосферном воздухе. Планирует беременность. Обратилась с целью предгравидарного обследования и подготовки к планируемой беременности. В венозной крови по методике определения уровня фрагментации ДНК в лимфоцитах периферической крови (метод ДНК-комет) получены средние значения: длины хвоста – 11,0 мкм, процента ДНК в хвосте кометы – 6,5 ед., момента хвоста – 0,73 ед. Woman A., 36 years old, lives in an industrial area with a high level of air pollution. She is planning a pregnancy and has applied for a prenatal examination and preparation. In her venous blood, the average values of the DNA fragmentation level in peripheral blood lymphocytes were obtained using the DNA comet assay method: tail length – 11.0 microns, percentage of DNA in the tail – 6.5%, tail moment – 0.73..	Прогнозирован высокий риск рождения ребёнка с ВРГН. У данной женщины зарегистрирован факт рождения ребенка с ВРГН. A high risk of having a child with LCP is predicted for this woman. She has registered the birth of a child with this condition.

ста определены на уровне 11,403 мкм (95% 11,336 – 11,470), процента ДНК в хвосте кометы составило 6,662 ед. (95% CI 6,628 – 6,697), момента хвоста определялось как 0,760 ед. (95% CI 0,754 – 0,766).

В данном исследовании, выполненном методом гель-электрофореза одиночных лейкоцитов, оценивалась степень повреждения ДНК у детей с ВРГиН и их матерей с учетом экологических условий проживания (рис. 1). Анализ дисперсии выявил значимые различия между группами ($F = 145,44$, $p < 0.001$), что свидетельствует о выраженном генотоксическом воздействии экотоксикантов.

Сравнение детей с ВРГиН, проживающих в регионах без экотоксикантов, и детей с ВРГиН из загрязненных регионов показало значительную разницу в показателях повреждения ДНК (разница 0,712, $p\text{-adj} = 0,0$). При сравнении контрольной группы условно здоровых детей с детьми с ВРГиН из регионов без экотоксикантов разница оказалась незначительной ($-0,064$, $p\text{-adj} = 0,586$). Анализ матерей выявил, что по сравнению с детьми с ВРГиН из регионов без экотоксикантов, матери, проживающие в загрязненных районах, демонстрировали повышенные уровни повреждения ДНК (разница 0,642, $p\text{-adj} = 0,0$). Между группами матерей из регионов с различным уровнем загрязнения разница составила 0,548 ($p\text{-adj} = 0,0$). При этом сравнение детей с ВРГиН и их матерей, обе группы из загрязнённых регионов, не выявило значимых различий ($-0,070$, $p\text{-adj} = 0,495$).

В исследовании проведено сравнение четырех групп: дети с ВРГиН, проживающие в регионе без экотоксикантов; дети с ВРГиН, проживающие в регионе с экотоксикантами; матери детей, проживающие в регионе без экотоксикантов; и матери детей, проживающие в регионе с экотоксикантами (рис. 2). Анализ дисперсии выявил крайне значимые различия между группами ($F = 3916,95$, $p < 0,001$). При использовании множественного сравнения по методу Тьюки установлено, что разница в среднем показателе процента ДНК в хвосте комет между детьми с ВРГиН из регионов без экотоксикантов и детьми с ВРГиН из регионов с экотоксикантами составила 2,36 ед. ($p\text{-adj} = 0,0$), что свидетельствует о существенном увеличении повреждения ДНК при наличии загрязнения. Сравнение детей с ВРГиН из регионов без экотоксикантов с контрольной группой показало разницу $-0,32$ ед. ($p\text{-adj} = 0,0$), указывающую на более низкий уровень повреждений у условно здоровых детей. Между детьми с ВРГиН из регионов без экотоксикантов и их матерями, проживающими в тех же условиях, различия оказались незначимыми (0,04 ед., $p\text{-adj} = 0,393$). Однако при сравнении детей с ВРГиН из регионов без экотоксикантов с матерями, находящимися в загрязненных регионах, разница составила 1,20 ед. ($p\text{-adj} = 0,0$). Дополнительно, сопоставление детей с ВРГиН из регионов с экотоксикантами с контрольной группой выявило снижение показателя на 2,68 ед. ($p\text{-adj} = 0,0$), а разница между

детьми с ВРГиН из загрязненных регионов и матерями, проживающими в регионах без экотоксикантов, составила $-2,31$ ед. ($p\text{-adj} = 0,0$). При сравнении детей с ВРГиН из загрязненных регионов с матерями из тех же регионов наблюдалась разница в 1,16 ед. ($p\text{-adj} = 0,0$). В группах матерей значимые различия проявились как при сравнении матерей из регионов без экотоксикантов с контрольной группой (разница 0,36 ед., $p\text{-adj} = 0,0$), так и между матерями из регионов с и без экотоксикантов (разница 1,16–1,52 ед., $p\text{-adj} = 0,0$).

Дисперсионный анализ выявил крайне значимые различия между группами ($F = 2777,98$, $p < 0,001$). Последующие множественные парные сравнения по методу Тьюки показали следующее: у детей с ВРГиН, проживающих в загрязненных регионах, показатель средний момент хвоста превышает аналогичный параметр у детей из экологически благоприятных районов на 0,309 ед. ($p\text{-adj} = 0,0$), что свидетельствует о мощном генотоксическом воздействии загрязняющих веществ. При сравнении детей с ВРГиН из регионов без экотоксикантов и условно здоровых детей разница составила $-0,038$ ед. ($p\text{-adj} = 0,0$), отражая более низкий уровень повреждений ДНК у последней группы. Между детьми с ВРГиН и матерями, проживающими в регионах без экотоксикантов, разница составила всего 0,010 ед. ($p\text{-adj} = 0,142$) и не достигла статистической значимости, в то время как сравнение детей с ВРГиН из регионов без экотоксикантов с матерями из загрязненных районов выявило разницу в 0,172 ед. ($p\text{-adj} = 0,0$). Дополнительно дети с ВРГиН, проживающие в загрязнённых регионах, имели на 0,347 ед. более низкий показатель по сравнению с контрольной группой ($p\text{-adj} = 0,0$), а разница между детьми с ВРГиН из загрязненных регионов и матерями, проживающими в регионах без экотоксикантов, составила 0,299 ед. ($p\text{-adj} = 0,0$). При этом сравнение детей с ВРГиН из загрязненных регионов и матерей из тех же условий продемонстрировало разницу в 0,137 ед. ($p\text{-adj} = 0,0$). Среди матерей, разница между группой, проживающей в регионах без экотоксикантов, и контрольной группой составила 0,048 ед. ($p\text{-adj} = 0,0$), а между контрольной группой и матерями из загрязненных регионов – 0,210 ед. ($p\text{-adj} = 0,0$). Наконец, сравнение матерей из регионов без экотоксикантов с матерями из регионов с экотоксикантами выявило разницу в 0,162 ед. ($p\text{-adj} = 0,0$).

Данное сопоставление результатов между детьми и их матерями свидетельствует о том, что повреждение ДНК является не только следствием экологического воздействия, но и потенциальным диагностическим маркером, отражающим степень генотоксического стресса в популяциях, подверженных промышленному загрязнению. Отсутствие статистически значимых различий между детьми с ВРГиН и матерями, проживающими в аналогичных условиях загрязнения, может указывать на общие

патологические механизмы, такие как нарушение репарационных процессов или адаптивные реакции на хроническое воздействие токсинов.

Обсуждая полученные данные (табл. 2), следует отметить, что усиленное повреждение ДНК у детей с ВРГиН и их матерей в условиях повышенного экотоксикантного воздействия предполагает важность дальнейшего изучения генетических и эпигенетических механизмов, лежащих в основе данной патологии. Эти результаты позволяют предположить, что анализ повреждения ДНК может служить ценным инструментом не только для выявления неблагоприятного экологического воздействия, но и для ранней диагностики врожденных аномалий, а также для мониторинга эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий. В перспективе такие данные могут способствовать разработке новых стратегий защиты генетического материала у уязвимых групп населения, что является критически важным в условиях постоянного воздействия промышленных загрязнителей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Perin J, Mai CT, De Costa A, Strong K, Diaz T, Blencowe H, et al. Systematic estimates of the global, regional and national under-5 mortality burden attributable to birth defects in 2000-2019: a summary of findings from the 2020 WHO estimates. *BMJ Open*. 2023;13(1):e067033.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-067033>
2. Савельев ВВ, Винокуров ММ, Кершенгольц БМ. Препараторная значимость повреждения ДНК мононуклеарных клеток крови в ранней диагностике инфицированного панкреонекроза. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2018;177(1): 25-30.
<https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-1-25-30>
3. Чуйкин ОС, Давлетшин НА, Билак АГ, Кучук КН. Препараторы врожденных расщелин губы и неба у детей в регионе экологического неблагополучия. *Проблемы стоматологии*. 2024;20(3):139-144.
<https://doi.org/10.18481/2077-7566-2024-20-3-139-144>
4. Антонова ИВ, Богачева ЕВ, Китаева ЮЮ. Роль экзогенных факторов в формировании врожденных пороков развития (обзор). *Экология человека*. 2010;(6):30-35. Режим доступа:
<https://cyberleninka.ru/article/n/rol-ekzogennyh-faktorov-v-formirovani-vrozhdennyh-porokov-razvitiya-obzor>
5. Kucharova M, Hronek M, Rybakova K, Zadak Z, Stetina R, Joskova V, Patkova A. Comet assay and its use for evaluating oxidative DNA damage in some pathological states. *Physiol Res*. 2019;68(1):1-15
<https://doi.org/10.33549/physiolres.933901>
6. Langie SA, Koppen G, Desaulniers D, Al-Mulla F, Al-Temaimi R, Amedei A, et al. Causes of genome instability: the effect of low dose chemical exposures in modern society. *Carcinogenesis*. 2015;36 Suppl 1(Suppl 1):S61-88.
<https://doi.org/10.1093/carcin/bgv031>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогнозирование ВРГиН у ребенка при планировании беременности у женщин в регионе с экотоксикантами, путем исследования периферической венозной крови женщины на этапе планирования беременности, включает анализ повреждения ДНК, с определением длины хвостов комет, процент ДНК в хвосте комет и моменты хвоста комет, вычисляются их средние значения; и при значениях 11,0 мкм и более, 6,5 ед. и более, 0,73 ед. и более (соответственно) прогнозируют высокий риск рождения ребенка с ВРГиН.

Нарушение целостности ДНК может служить чувствительным диагностическим маркером риска развития ВРГиН. Результаты исследования показывают эффективность применения метода ДНК-комет в прогнозировании ВРГиН при планировании беременности у женщин в регионе с экотоксикантами и целесообразно проведение дальнейших исследований для разработки эффективных мер профилактики и коррекции генотоксических нарушений в условиях воздействия экотоксикантов.

7. Артюхов ВГ, Трубицына МС, Наквасина МА, Соловьева ЕВ. Фрагментация ДНК лимфоцитов человека в динамике развития апоптоза, индуцированного воздействием УФ-излучения и активных форм кислорода. *Цитология*. 2011;53(1):61-67. Режим доступа:
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16500374>
8. Swer RT, D'Silva MH, Datta D. Estimation of DNA damage in non syndromic congenital skeletal malformations using comet assay. *National Journal of Basic Medical Sciences*. 2016; 4(1):1-6. Режим доступа:
https://www.researchgate.net/publication/358425993_Non_Syndromic_Congenital_Skeletal_Malformations
9. Vidya G, Suma HY, Vishnu Bhat B, Parkash Chand, Ramachandra Rao K, Harichandrakumar KT. Estimation of DNA damage through Comet Assay in children with Con-genital Heart Disease - Case-control study. *Current Pediatric Research*. 2014;18(1):1-4. Режим доступа:
https://www.researchgate.net/publication/262107682_Estimation_of_DNA_damage_through_Comet_Assay_in_children_with_Con-genital_Heart_Disease_-_Case-control_study
10. Филиппов ЭВ. Использование метода «ДНК-комет» для детекции и оценки степени повреждений ДНК клеток организмов растений, животных и человека, вызванных факторами окружающей среды. *Наука и образование*. 2014;(2):72-78. Режим доступа:
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22309402>
11. Karbaschi M, Ji Y, Abdulwahed AMS, Alohal A, Bedoya JF, Burke SL, et al Evaluation of the Major Steps in the Conventional Protocol for the Alkaline Comet Assay. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):6072.
<https://doi.org/10.3390/ijms20236072>
12. Møller P. The comet assay: ready for 30 more years. *Mutagenesis*. 2018;33(1):1-7.
<https://doi.org/10.1093/mutage/gex046>

13. Azqueta A, Ladeira C, Giovannelli L, Boutet-Robinet E, Bonassi S, Neri M, et al. Application of the comet assay in human biomonitoring: An hCOMET perspective. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2020;783:108288. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2019.108288>

REFERENCES

1. Perin J, Mai CT, De Costa A, Strong K, Diaz T, Blencowe H, et al. Systematic estimates of the global, regional and national under-5 mortality burden attributable to birth defects in 2000-2019: a summary of findings from the 2020 WHO estimates. *BMJ Open*. 2023;13(1):e067033. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-067033>
2. Saveliev V.V., Vinokurov M.M., Kershengolts B.M. Prediktory significance of DNA damage to mononuclear blood cells in early diagnostics of infected pancreatic necrosis. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2018;177(1):25-30 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-1-25-30>
3. Chuykin O.S., Davletshin N.A., Bilak A.G., Kuchuk K.N. Predictors of congenital cleft lip and palate in children in a region of environmental disadvantage. *Actual problems in dentistry*. 2024;20(3):139-144 (In Russ.). <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2024-20-3-139-144>
4. Antonova I.V., Bogacheva E.V., Kitayeva Yu.Yu. Role of exogenous factors in malformations forming. *Humane ecology*. 2010;(6):30-35 (In Russ.). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-ekzogennyh-faktorov-v-formirovani-vrozhdennyh-porokov-razvitiya-obzor>
5. Kucharova M, Hronek M, Rybakova K, Zadak Z, Stetina R, Joskova V, Patkova A. Comet assay and its use for evaluating oxidative DNA damage in some pathological states. *Physiol Res*. 2019;68(1):1-15. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933901>
6. Langie SA, Koppen G, Desaulniers D, Al-Mulla F, Al-Temaimi R, Amedei A, et al. Causes of genome instability: the effect of low dose chemical exposures in modern society. *Carcinogenesis*. 2015;36 Suppl 1(Suppl 1):S61-88. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv031>
7. Artyukhov V.G., Trubitsyna M.S., Nakvasina M.A., Solov'eva E.V. DNA fragmentation of human lymphocytes in dynamics of development of apoptosis induced by action of uv radiation and reactive oxygen species. *Cell and Tissue Biology*. 2011;5(2):127-135 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16500374>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за связь с редакцией:

Чуйкин Олег Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детской стоматологии и ортодонтии Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, Российская Федерация
Для переписки: chuykin2014@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4570-4477>

Павлов Валентин Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, ректор, заведующий кафедрой урологии Башкирского государственного медицин-

ского университета, Уфа, Российская Федерация
Для переписки: rectorat@bashgmu.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>

8. Swer RT, D'Silva MH, Datta D. Estimation of DNA damage in non syndromic congenital skeletal malformations using comet assay. *National Journal of Basic Medical Sciences*. 2016;4(1):1-6. Available from:

https://www.researchgate.net/publication/358425993_Non_Syndromic_Congenital_Skeletal_Malformations

9. Vidya G, Suma HY, Vishnu Bhat B, Parkash Chand, Ramachandra Rao K, Harichandrakumar KT. Estimation of DNA damage through Comet Assay in children with Con-genital Heart Disease – Case-control study. *Current Pediatric Research*. 2014;18(1):1-4. Available from:

https://www.researchgate.net/publication/262107682_Estimation_of_DNA_damage_through_Comet_Assay_in_children_with_Con-genital_Heart_Disease_-_Case-control_study

10. Filippov E.V. Using the "DNA comet" method to detect and assess the degree of DNA damage to plant, animal and human cells caused by environmental factors. *Nauka i obrazovanie*. 2014;(2):72-78 (In Russ.). Available from:

<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22309402>

11. Karbaschi M, Ji Y, Abdulwahed AMS, Alohaly A, Bedoya JF, Burke SL, et al Evaluation of the Major Steps in the Conventional Protocol for the Alkaline Comet Assay. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):6072.

<https://doi.org/10.3390/ijms20236072>

12. Møller P. The comet assay: ready for 30 more years. *Mutagenesis*. 2018;33(1):1-7.

<https://doi.org/10.1093/mutage/gex046>

13. Azqueta A, Ladeira C, Giovannelli L, Boutet-Robinet E, Bonassi S, Neri M, et al. Application of the comet assay in human biomonitoring: An hCOMET perspective. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2020;783:108288.

<https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2019.108288>

14. Susai S, Chand P, Ballambattu VB, Hanumanthappa N, Veeramani R. DNA Damage Analysis in Children with Non-syndromic Developmental Delay by Comet Assay. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(5):AC06-AC8.

<https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/19578.7806>

ского университета, Уфа, Российская Федерация

Для переписки: rectorat@bashgmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>

Денис Олегович Каримов, кандидат медицинских наук, заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных Уфимского НИИ медицины труда и экологии человека, Уфа, Российская Федерация

Для переписки: karimovdo@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>

Денис Дмитриевич Каримов, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных Уфимского НИИ медицины труда и экологии человека, г. Уфа, Россия

Для переписки: karimovdd@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1962-2323>

Кучук Кристина Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской стоматологии и ортодонтии Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, Российская Федерация

Для переписки: knkuchuk@bashgmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0352-1533>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Corresponding author:

Oleg S. Chuikin, DMD, PhD, Associate Professor, Associate Professor, Department of the Pediatric Dentistry and Orthodontics, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

For correspondence: chuykin2014@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4570-4477>

Valentin N. Pavlov, MD, PhD, DSc, Professor, Rector, Head of the Department of Urology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

For correspondence: rectorat@bashgmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>

Denis O. Karimov, PhD, Head of the Toxicology and Genetics Department with the Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, Russian Federation

For correspondence: karimovdo@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>

Denis D. Karimov, PhD, Senior Researcher, Toxicology and Genetics Department with the Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, Russia

For correspondence: karimovdd@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1962-2323>

Kristina N. Kuchuk, DDS, Assistant Professor, Associate Professor, Department of the Pediatric Dentistry and Orthodontics, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

For correspondence: knkuchuk@bashgmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0352-1533>

Поступила / Article received 21.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 29.04.2025

Принята к публикации / Accepted 24.06.2025

Вклад авторов в работу. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE, а также согласны принять на себя ответственность за все аспекты работы: Чуйкин О. С. – разработка концепции, проведение исследования; Павлов В. Н. – административное руководство исследовательским проектом; Каримов Д. О. – проведение исследования; Каримов Д. Д. – проведение исследования; Кучук К. Н. – проведение исследования.

Authors' contribution. All authors confirm that their contributions comply with the international ICMJE criteria and agrees to take responsibility for all aspects of the work: Chuikin O. S. – conceptualization, investigation; Pavlov V. N. – project administration; Karimov D. O. – investigation; Karimov D. D. – investigation; Kuchuk K. N. – investigation.