

А.Ю. Асанов¹, Н.С. Демикова², Ю.В. Выдрыч¹, М.А. Подольная², А.С. Лапина²,
А.Е. Пушков³, К.В. Савостьянов³

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗ У ДЕТЕЙ С ИЗОЛИРОВАННОЙ ФОРМОЙ АТРЕЗИИ ПИЩЕВОДА

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет),
²ОСП НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,
³ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, Москва, РФ



Представлены результаты изучения полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз *GSTM1* и *GSTT1* у детей с изолированной формой атрезии пищевода (АП) с трахеопищеводным свищем и без свища. Материалы и методы исследования: обследованы 130 детей, из них 39 детей с АП и 91 ребенок без АП, матери которых во время беременности не употребляли табак или алкоголь. Все дети относятся к русской этнической группе. Образцы ДНК для последующего анализа получали из клеток буккального эпителия. Типирование аллельного полиморфизма генов *GSTM1* и *GSTT1* проводили методом Real-time PCR и количественной PCR. Результаты: у детей с изолированной формой АП выявлено статистически значимое увеличение частоты гетерозиготных генотипов (+/del) для *GSTM1* по сравнению с оценкой частоты в контрольной группе ($\chi^2=6,74$ df=1, $p<0,001$). Заключение: впервые установлена ассоциация АП с гетерозиготным генотипом гена *GSTM1*, что может свидетельствовать о более высоком риске развития порока для носителей данного генотипа. Авторы полагают, что формирование АП зависит от кумулятивного эффекта генотипов матери и новорожденного, приводящего к снижению каталитической активности фермента *GSTM1*. Для выявления наследственной предрасположенности к развитию АП плода оправдано определение полиморфизмов генов глутатион-S-трансфераз у курящих или употреблявших алкоголь беременных матерей, а также беременных, проживающих в экологически неблагоприятных регионах.

Ключевые слова: атрезия пищевода, полиморфизмы, глутатион-S-трансферазы, гены *GSTM1*, *GSTT1*, мать и плод.

Цит.: А.Ю. Асанов, Н.С. Демикова, Ю.В. Выдрыч, М.А. Подольная, А.С. Лапина, А.Е. Пушков, К.В. Савостьянов. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз у детей с изолированной формой атрезии пищевода. Педиатрия. 2018; 97 (2): 99–103.

A.Y. Asanov¹, N.S. Demikova², Y.V. Vydrych¹, M.A. Podolnaya², A.S. Lapina²,
A.E. Pushkov³, K.V. Savostyanov³

POLYMORPHISM OF GLUTATHIONE-S-TRANSFERASE GENES IN CHILDREN WITH ISOLATED ESOPHAGEAL ATRESIA

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ²Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University;
³National Scientific-Practical Center of Children's Health, Moscow, Russia

The article presents results of the study of glutathione-S-transferase *GSTM1* and *GSTT1* genes polymorphism in children with an isolated form of esophageal atresia (EA) with tracheoesophageal fistula and without fistula. Study materials and methods: 130 children were examined, including 39 children with EA and 91 children without EA, whose mothers did not consume tobacco or alcohol during pregnancy. All children belong to the Russian ethnic group. Samples of DNA for further

Контактная информация:

Асанов Алий Юрьевич – д.м.н., проф., зав. каф. медицинской генетики ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ
Адрес: Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Тел.: (499) 248-69-47, E-mail: asanov@mma.ru
Статья поступила 19.12.17, принята к печати 16.03.18.

Contact Information:

Asanov Aliy Yurievich – MD., prof., head of Medical Genetics Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2
Tel.: (499) 248-69-47, E-mail: asanov@mma.ru
Received on Dec. 19, 2017, submitted for publication on Mar. 16, 2018.

analysis were obtained from buccal epithelial cells. Typing of allelic polymorphism of *GSTM1* and *GSTT1* genes was performed by Real-time PCR and quantitative PCR. Results: in children with an isolated EA the study revealed a statistically significant increase in the frequency of heterozygous genotypes (+/del) for *GSTM1* in comparison with the frequency estimate in the control group ($\chi^2=6,74$ df=1, $p<0,001$). Conclusion: the association of EA with the heterozygous genotype of *GSTM1* gene was first established, which may indicate a higher risk of pathology development for carriers of this genotype. The authors believe that EA formation depends on the cumulative effect of mother and newborn genotypes, leading to a decrease in *GSTM1* enzyme catalytic activity. To determine the hereditary predisposition to EA development in a fetus it is reasonable to determine the glutathione-S-transferase genes polymorphisms in pregnant women who smoke and consume alcohol, as well as pregnant women living in ecologically unfavorable regions.

Keywords: *esophageal atresia, polymorphisms, glutathione-S-transferase, genes GSTM1, GSTT1, mother and fetus.*

Quote: A.Y. Asanov, N.S. Demikova, Y.V. Vydrych, M.A. Podolnaya, A.S. Lapina, A.E. Pushkov, K.V. Savostyanov. Polymorphism of glutathione-S-transferase genes in children with isolated esophageal atresia. *Pediatrics*. 2018; 97 (2): 99–103.

Одной из приоритетных задач, стоящих перед отечественным здравоохранением, является снижение показателей младенческой смертности. Известно, что среди причин смертности детей первого года жизни второе место занимают жизнеугрожающие врожденные аномалии (пороки развития), к которым относятся атрезии и стенозы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. В группе аномалий развития ЖКТ атрезия пищевода (АП) является самым частым врожденным пороком развития (ВПР) [2].

Как правило, АП проявляется в виде изолированного порока развития, однако нередко сопровождается другими гастроинтестинальными атрезиями и пороками развития других органов или систем (аномалиями сердца, мочеполового тракта и костной системы). Случаи сочетаний АП с пороками других органов или систем рассматриваются как неклассифицированные множественные ВПР (МВПР) за исключением пороков, ассоциированных с хромосомными синдромами или с известными моногенными синдромами и ассоциациями. В большинстве случаев этиология изолированной АП и неклассифицированных МВПР форм АП остается неизвестной.

Повторные случаи АП в семьях позволили предположить участие генетических факторов в предрасположенности к развитию порока, которая имеет многофакторную природу, включая и разнообразные факторы окружающей среды, в т.ч. злоупотребление алкоголем и курение матерями детей с изолированной АП [3, 4].

Результаты исследования молекулярных механизмов формирования предрасположенности к развитию многофакторных заболеваний, к которым относятся и изолированные формы АП, выявили ассоциацию с особенностями генетической конституции человека по ферментам системы биотрансформации чужеродных для организма веществ (ксенобиотиков).

В системе клеточных ферментов, осуществляющих защиту от воздействий различных токсикантов, одна из ключевых ролей принадлежит системе биотрансформации ксенобиотиков, в которой глутатионтрансферазы (GSTs) является катализаторами конъюгации электрофильных ксенобиотиков с глутатионом. В результате этого

образуется нетоксичные, водорастворимые продукты, которые выводятся из организма. Таким образом, глутатинопосредованная детоксикация играет важную роль в обеспечении устойчивости клеток к повреждающим воздействиям факторов внешней и внутренней среды [5]. В зависимости от вида ксенобиотика в семействе GST выделяют несколько подклассов. К настоящему времени известно 6 подклассов глутатион-S-трансфераз, из которых у человека основными являются GSTA альфа (α), GSTM мю (μ), GSTT тэта (θ) и GSTP пи (π) и одно семейство микросомальной GST [6]. Синтез глутатионовых S-трансфераз контролируется различными генами, которые определяют аминокислотные последовательности соответствующих GSTаз.

Особенностью генных семейств мю класса, локализованного в сегменте p13.3 хромосомы 1 (GSTM), и тэта-класса (GSTT1), локализованного в сегменте q11.2 хромосомы 22, является наличие полиморфизма по присутствию/отсутствию протяженной делеции (потере участка) в соответствующем гене. У гомозиготных индивидов по двум «нулевым» аллелям (генотип «del/del») образуются функционально неполноценные ферменты.

Во время эмбрионального периода зародыш человека наиболее подвержен повреждающим эффектам ксенобиотиков, в т.ч. из-за низкой экспрессии гена *GSTM1* или полного отсутствия экспрессии гена *GSTT1*. Кроме того, было показано, что концентрация GSTA была выше в органах, непосредственно подвергшихся воздействию амниотической жидкости, таких как пищевод и тонкий кишечник, что подтверждает важную роль изоформ GSTs в регуляции ранних стадий эмбриогенеза [7].

Исследований, посвященных связи полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* с АП, крайне мало, а данные по генетическим маркерам у детей с АП практически отсутствуют, за исключением публикации итальянских авторов [8].

В этой связи основной целью настоящего исследования явилось изучение особенностей аллельного полиморфизма генов II фазы детоксикации ксенобиотиков у детей с изолированной формой АП.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 39 детей различного возраста (от 0 до 17 лет) с АП (включая больных с трахеопищеводным свищом и без свища), матери которых во время беременности не употребляли табак или алкоголь. Группой контроля послужили образцы ДНК, полученных у 91 ребенка без АП, возраст, пол и этническая принадлежность которых соответствовала группе детей с АП. Все родители (русской национальности) давали согласие на использование материала в соответствии с требованием этического комитета. Критерием исключения явились случаи АП, которые отнесены к классифицированным состояниям (VACTERL ассоциация, синдромы Таунса–Брокса, Паллистера–Холл, Фейнгольда, синдром Дауна и др.), а также случаи неклассифицированных МВПР.

Биологический материал детей получали неинвазивным методом: образцы ДНК для последующего исследования полиморфизмов двух генов II фазы детоксикации ксенобиотиков (*GSTT1* и *GSTM1*) получали из клеток буккального эпителия методом фенол-хлороформной экстракции.

Идентификацию генотипов проводили в два этапа. На первом этапе методом ПЦР в режиме реального времени осуществляли детекцию гомозиготных делеций.

Для детекции гомозиготных делеций в гене *GSTT1* использовали олигонуклеотиды *GSTT1-del-F* 5'-CCTTCAGAATGACCTCATG-3' и *GSTT1-del-R* 5'-GGACAAGTTCTCCAGAA-3' и олигонуклеотидный зонд, содержащий флуорофор и тушитель флуоресценции *GSTT1-del FAM-CCTTCCTTACTGGTCCSTCASCATCTC-BHQ1*. Для детекции гомозиготных делеций в гене *GSTM1* использовали олигонуклеотиды *GSTM1-del-F* 5'-CAGGAAACAAGGTAAGGA-3' и *GSTM1-del-R* 5'-GCATCAAAGAGAAAGGAGG-3' с олигонуклеотидным зондом *GSTM1-del FAM-CATCACSTCAAAGCGGGAGAT-BHQ1*. В качестве контрольного фрагмента амплифицировали ген альбумина *ALB*. Амплификацию проводили на термоциклере «ABI StepOnePlus» («Applied Biosystems», США) в 10 мкл реакционной смеси AmpliTaqGold 360 («Applied Biosystems», США), 500 нмоль праймеров

(«Евроген», Россия), 250 нмоль флуоресцентных зондов («ДНК-Синтез», Россия) и 50–100 нг геномной ДНК. Условия ПЦР: 95 °С/2 мин – 1-й цикл; 94 °С, 10 с, 58 °С, 60 с – 39 циклов. Отсутствие флуоресцирующего сигнала указывало на гомозиготную делецию генов («0/0»).

На втором этапе проводили выявление гетерозиготных генотипов с помощью количественной ПЦР в режиме реального времени с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green и олигонуклеотидов *GSTT1gene-F-5'-ACTAGGTGCCACGTCGTGAAAGTCTGACAA-3'* и *GSTT1 gene-R 5'-GACCCACCATAAAGCAGAA-3'* для гена *GSTT1* и *GSTM1 gene-F 5'-TGCCACGTCGTGAAAGTCTGACAA-3'* и *GSTM1 gene-F 5'-ACAGCCAGGAGTGAGAGGAA-3'* для гена *GSTM1*.

Для сравнения частот генотипов и аллелей использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Значение относительного риска (OR) развития АП при определенном генотипе рассчитывали по формуле: $OR = (a/b) : (c/d)$, где a и b – количество больных с конкретным генотипом в группе детей с АП и в группе детей контрольной группы; c/d – количество детей без анализируемого генотипа в группе больных и в контрольной группе. OR указан с 95 %-м доверительным интервалом.

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенного молекулярно-генетического исследования делеционно/инсерционного полиморфизма генов *GSTM1* и *GSTT1* в группах обследованных детей представлены в табл. 1, где символ (+) означает «нормальный» аллель, а (del) – делецию.

Анализ результатов по гену *GSTM1*, приведенных в табл. 1, показывает отсутствие статистически значимых различий по частоте гомозиготной делеции (del/del) между группой детей с АП и группой контроля ($\chi^2 = 0,43$ df=1), несмотря на некоторое превышение оценки частоты del/del генотипа в контрольной группе детей. Ранее в работе Filonzi et al. (2010) [8] была выявлена ассоциация гомозиготного генотипа по дефицитному аллелю (del/del) с частотой АП. Расхождение

Таблица 1

Частоты генотипов и аллелей генов *GSTM1* и *GSTT1* в группе детей с АП и в контрольной группе

Генотипы	Результаты оценки разнообразия <i>GSTM1</i>					Результаты оценки разнообразия <i>GSTT1</i>				
	Дети с АП		Дети без АП		Всего	Дети с АП		Дети без АП		Всего
	n	%	n	%		n	%	n	%	
+/+	13	33,3	38	41,8	51	11	28,95	30	33,3	41
+/del	10	25,7	6	6,6	16	16	42,1	44	48,9	60
del/del	16	41	47	51,6	63	11	28,95	16	17,8	27
Итого	39	100	91	100	130	38	100	90	100	128
Аллели										
+	36	46,2	82	45,1	118	38	50	104	57,8	142
del	42	53,8	100	54,9	142	38	50	76	42,2	114
Итого	78	100	182	100	260	76	100	180	100	256

Относительные риски возникновения АП у детей с вариантами генотипа гена *GSTM1*

Генотипы	Дети с АП n=39	Дети без АП n=91	$\chi^2=9,18$	p	OR	
					значение	95% CI
Генотип +/+	0,333	0,418		0,01	0,7	0,32–1,53
Генотип +/del	0,256	0,066			4,89	1,63–14,62
Генотип del/del	0,41	0,516			0,65	0,3–1,39

полученных в настоящем исследовании данных с данными Filonzi et al. (2010), возможно, объясняются особенностями аллельного ландшафта населения области Италии, в которой проживали обследованные и с иноэтническим происхождением части родителей. Кроме того, в рассматриваемом исследовании в единую группу были объединены дети с гомозиготностью по нормальному аллелю (+/+) и дети – гетерозиготные носители (+/del). Вместе с тем при рассмотрении полученных в настоящем исследовании данных обращает на себя внимание почти 4-кратное увеличение частоты гетерозиготного генотипа (+/del) в группе детей с АП (25,7%) в сравнении с данными контрольной группы (6,6%). Различие в частоте сравниваемых групп статистически высоко значимое ($\chi^2=6,74$ df=1, $p<0,001$).

Известно, что для редких болезней относительный риск для различных генотипов может быть оценен из выражения отношения шансов (OR). В этой связи для оценки силы связи изученного полиморфизма гена *GSTM1* с АП была использована величина отношения шансов. Поскольку распределение генотипов не соответствовало закону Харди–Вайнберга ни в группе контроля ($\chi^2=78,6$ df=1, $p>0,001$), ни в группе больных детей, была использована общая модель наследования, результаты которой представлены в табл. 2.

Полученные данные показывают, что относительный риск развития АП в 4 раза выше у гетерозиготных носителей делегационной аллели гена *GSTM1*. Результаты проведенного исследования позволяют рассматривать полиморфизм гена *GSTM1* в качестве одного из генетических факторов предрасположенности развития АП.

При анализе частот полиморфных вариантов *GSTT1* (правая часть табл. 1) выявлено равномерное распределение всех классов генотипов в сравниваемых выборках. В частности, не обнаружено значимых различий между группами детей с АП и детьми группы контроля ни по оценкам частот гомозиготных (del/del) ($\chi^2=1,3$ df=1), ни гетерозиготных (+/del) ($\chi^2=0,17$ df=1) генотипов. Тем не менее была оценена величина относительного риска развития АП у детей через величину отношения шансов. Для гомозиготного генотипа (del/del) гена *GSTT1* OR составила 1,88 (CI 0,78–4,57), для гетерозиготных носителей мутантного аллеля (генотип +/del) – 0,76 (CI 0,35–1,63), что не отличалось от значений OR для «нормальных» гомозигот (0,81 (CI 0,36–1,86)). Полученные значения относитель-

ных рисков развития АП не выявили связи с полиморфизмом гена *GSTT1*.

Таким образом, результаты проведенного исследования, направленного на поиск связи полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* с риском рождения детей с врожденными АП, выявили значимую ассоциацию гетерозиготного носительства (+/del) генотипа *GSTM1* с частотой АП и отсутствие связи с полиморфизмом гена *GSTT1*.

В ряде исследований, посвященных оценке связи генотипов *GST* матерей с различными пороками развития у детей, была выявлена значимая ассоциация с полиморфизмом гена *GSTM1* [9, 10].

Поскольку ранние этапы развития эмбриона происходят в условиях околоплодных вод, образованных главным образом пропотеванием плазмы из кровеносных сосудов матери, поллютанты внешней среды, с которыми мать находилась в контакте, могут содержаться в ее сыворотке и оказывать негативное воздействие на эмбрион или плод. Для таких факторов, как курение табака и потребление матерью алкоголя, была продемонстрирована связь с частотой АП [4, 11]. Известно, что нормальная дифференциация передней кишки на вентральную часть (трахею) и дорсальную часть (пищевод) начинается на 4-й неделе и завершается на 6–7-й неделе жизни эмбриона. В этой связи важно отметить, что в исследовании Raijmakers et al. (2001) было показано, что фермент *GSTM1* в основном содержится в тканях эмбриона, омываемых амниотической жидкостью: тканях пищевода, тонкой кишки и легких, тогда как во всех других исследованных тканях его содержание было минимальным. Исходя из этого можно предположить, что в конкретный период раннего развития полиморфизмы *GSTM1* матери могут иметь важное значение в процессах детоксикации некоторых классов ксенобиотиков [7].

Вместе с тем известно, что частота нулевого (del) аллеля в популяциях европейских стран достигает до 50% [12]. Учитывая все возрастающее загрязнение окружающей среды, связанное в т.ч. и с антропогенной деятельностью человека, можно было бы ожидать заметного прироста частоты изолированных форм АП. Однако даже в промышленно развитых регионах данной тенденции не отмечается [13, 14].

Заключение

Учитывая обнаруженную в настоящем исследовании ассоциацию АП с гетерозиготностью по

ins/del полиморфизму гена *GSTM1* у детей и данные, полученные в других исследованиях по полиморфизму *GSTM1* у матерей детей с АП, можно предположить, что формирование данного порока развития представляет собой многофакторный процесс, являющийся результатом кумулятивного эффекта особенностей генотипа матери и гетерозиготного генотипа плода по гену *GSTM1*, приведший к снижению или отсутствию каталитической активности фермента в

тканях эмбриона, омываемых амниотической жидкостью, в частности пищевода.

Для более полного понимания механизмов взаимодействия полиморфизмов гена *GSTM1* матери и плода, а также влияния средовых факторов, способных нарушать механизмы дифференциации первичной кишки, необходимо проведение дальнейших клинико-генетических и эпидемиологических исследований.

Конфликт интересов: отсутствует.

Литература

1. Сводный доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения, направленный в Правительство РФ 1 июня 2015 года. Минздрав Российской Федерации, 2015.
2. Выдрыч Ю.В., Демикова Н.С., Филушкин Ю.Н., Машков А.Е., Калининкова С.Г., Асанов А.Ю. Эпидемиологическая и клинико-генетическая характеристика атрезии пищевода (обзор литературы). Неонатология: новости, мнения, обучение. 2015; 4: 60–67.
3. Felix JF, de Jong EM, Torfs CP, de Klein A, Rottier RJ, Tibboel D. Genetic and environmental factors in the etiology of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula: an overview of the current concepts. Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. 2009; 85: 747–754.
4. Wong-Gibbons DL, Romitti PA, Sun L, Moore CA, Reefhuis J, Bell EM, Olshan AF. Maternal periconceptional exposure to cigarette smoking and alcohol and esophageal atresia ± tracheo-esophageal fistula. Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. 2008; 82: 776–784.
5. Board PG, Menon D. Glutathione transferases, regulators of cellular metabolism and physiology. Biochim. Biophys. Acta. 2013; 1830 (5): 3267–3288. doi: 10.1016/j.bbagen.
6. Mannervik B, Board PG, Hayes JD, Listowsky I, Pearson WR. Nomenclature for mammalian soluble glutathione transferases. Methods Enzymol. 2005; 401: 1–8.
7. Raijmakers MT, Steegers EA, Peters WH. Glutathione S-transferase and thiol concentrations in embryonic and early fetal tissues. Hum. Reprod. 2001; 16 (11): 2445–2450.
8. Filonzi L, Magnani C, de' Angelis GL, Dallaglio S, Nonnis Marzano F. Evidence that polymorphic deletion of the glutathione S-transferase gene, *GSTM1*, is associated with esophageal atresia. Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. 2010; 88 (9): 743–747. doi: 10.1002/bdra.20715.
9. Gordeeva LA, Voronina EN, Sokolova EA, Ermolenko NA, Gareeva JV, Sutulina IM, Simonova TA, Filipenko ML, Glushkov AN. Association *GSTT1*, *GSTM1* and *GSTP1* (Ile105Val) genetic polymorphisms in mothers with risk of congenital malformations in their children in Western Siberia: a case-control study. Prenat. Diagn. 2013; 33 (11): 1095–1101. doi: 10.1002/pd.4204.
10. Garlantézec R, Chevrier C, Coiffec I, Celebi C, Cordier S. Combined effect of prenatal solvent exposure and *GSTT1* or *GSTM1* polymorphisms in the risk of birth defects. Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. 2012; 94 (6): 481–485. doi: 10.1002/bdra.23018.
11. Oddsberg J. Environmental factors in the etiology of esophageal atresia. JPGN. 2011; 52 (Suppl. 1): S4–S5.
12. Polimanti R, Carboni C, Baesso I, Piacentini S, Iorio A, De Stefano G, Fuciarelli M. Genetic variability of glutathione S-transferase enzymes in human populations: Functional inter-ethnic differences in detoxification systems. Gene. 2013; 512 (1): 102–107. doi: 10.1016/j.gene.2012.09.113
13. Demikova NS, Vydrych YV, Podolnaya MA, Lapina AS, AsanovAliy Yu. Prevalence and descriptive epidemiology of esophageal atresia in the Russian Federation. Birth Defects Research Part A Clinical and Molecular Teratology. 2016; 106 (10): 854–859.
14. Nassar N, Leoncini E, Amar E, Arteaga-Vazquez J, Bakker MK, Bower C, Canfield MA, Castilla EE, Cocchi G, Correa A, Csáky-Szunyogh M, Feldkamp ML, Khoshnood B, Landau D, Lelong N, López-Camelo JS, Lowry RB, McDonnell R, Merlob P, Métneki J, Morgan M, Mutchinick OM, Palmer MN, Rissmann A, Siffel C, Sipek A, Szabova E, Tucker D, Mastroiacovo P. Prevalence of esophageal atresia among 18 International birth defects surveillance programs. Birth Defects Research Part A. 2012; 94: 893–899.

© Коллектив авторов, 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-103-108
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-103-108>

С.И. Трофимова, О.Е. Агранович, В.М. Кенис, А.П. Никитина

СИНДРОМ ГИАЛИНОВОГО ФИБРОМАТОЗА

ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

Контактная информация:

Трофимова Светлана Ивановна – к.м.н., научный сотрудник отделения артрогрипоза ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» МЗ РФ
Адрес: Россия, 196603, СПб, г. Пушкин, ул. Парковая 64-68
Тел.: (911) 127-54-42,
E-mail: trofimova_sv2012@mail.ru
 Статья поступила 17.10.17,
 принята к печати 30.01.18.

Contact Information:

Trofimova Svetlana Ivanovna – Ph.D., specialist of the Arthrogyposis Department, The Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics
Address: Russia, St. Petersburg, Pushkin, Parkovaya str., 64-68
Tel.: (911) 127-54-42,
E-mail: trofimova_sv2012@mail.ru
 Received on Oct. 17, 2017,
 submitted for publication on Jan. 30, 2018.