

УДК 616.711-007-053.1-07:575.1

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ВЫЯВЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ ДЕФОРМАЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА (ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)

**Хальчицкий С.Е., Согоян М.В., Виссаронов С.В., Баиндурашвили А.Г.,
Кокушин Д.Н., Филиппова А.Н.**

*ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера»
Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: turner01@mail.ru*

Проведен анализ полиморфизма генов детоксикации (CYP1A1, CYP1A2, GSTT1, GSTP1, GSTM1, NAT2) и генов репарации ДНК (XRCC1 и XRCC3) у детей с тяжелыми врожденными деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника методом секвенирования для выявления маркеров формирования и прогрессирующего характера течения искривления позвоночного столба на ранних этапах жизни ребенка. Получен большой массив данных различных сочетаний мутантных аллелей генов детоксикации и репарации ДНК у детей с врожденными деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника. Выявленные сочетания полиморфизма исследуемых генов сопоставлялись с результатами клинической картины. У всех пациентов с врожденными деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника отмечались мутационные изменения в аллелях кандидатных генов. В ходе работы установлено, что выраженность и количество мутационных аллелей в исследуемых генах напрямую зависит от тяжести деформации и вариабельности аномалий развития позвонков. Кроме того, определено, что у пациентов с множественными и комбинированными пороками развития позвоночника отмечается наличие большего количества мутаций генов детоксикации и репарации ДНК по сравнению с детьми с изолированными аномалиями развития позвонков. Полученные результаты исследования позволяют предполагать характер течения врожденной деформации позвоночника у пациентов раннего возраста.

Ключевые слова: молекулярно-генетический анализ, врожденный сколиоз, полупозвонок, нарушение сегментации, дети

MOLECULAR GENETIC ANALYSIS AND IDENTIFICATION OF CRITERIA FOR THE PROGRESSIVE COURSE OF CONGENITAL SPINAL DEFORMITY IN CHILDREN OF EARLY AGE (PRELIMINARY RESULTS)

**Khalchitskiy S.E., Sogoyan M.V., Vissarionov S.V., Baidurashvili A.G.,
Kokushin D.N., Filippova A.N.**

*Federal State Budgetary Institution (FSBI) The Turner Scientific Research Institute for Children's
Orthopedics under the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg,
e-mail: turner01@mail.ru*

The analysis of the polymorphism of detoxification genes (CYP1A1, CYP1A2, GSTT1, GSTP1, GSTM1, NAT2) and DNA repair genes (XRCC1 and XRCC3) in children with severe congenital deformities of thoracic and lumbar spine with a sequencing method to identify markers of formation and progressive nature of the flow curvature of the spine in the early stages of a child's life. The resulting large dataset of various combinations of mutant alleles of genes of detoxification and DNA repair in children with congenital deformities of thoracic and lumbar spine. The identified combinations of polymorphisms of studied genes was compared with the results of a clinical picture. All patients with congenital deformities of thoracic and lumbar spine was observed mutational changes in alleles of candidate genes. In the course of this work revealed that the severity and number of mutational alleles in the analyzed genes directly depends on the severity of strain and the variability of anomalies of the vertebrae. In addition, it is determined that in patients with multiple and combined congenital abnormality of the spine noted the presence of a larger number of mutations in genes of detoxification and DNA repair, compared with children with isolated developmental anomaly of the vertebrae. The obtained results suggest the nature of the course of congenital spinal deformity in patients early age.

Keywords: molecular genetic analysis, congenital scoliosis, hemivertebrae, failure of segmentation, children

Хирургическому лечению детей с врожденной деформацией позвоночника посвящено достаточное количество работ в отечественной литературе. В этих исследованиях доказан и утвержден постулат, что оперативное лечение данных аномалий развития позвоночного столба показано в раннем возрасте – до 3 лет [1–4]. Одновременно с этим известно, что только около

50% врожденных деформаций позвоночника прогрессируют в процессе роста и развития ребенка и именно поэтому требуют оперативного лечения [1]. С учетом вышеизложенного очень важно определить и предсказать: каким образом поведет себя врожденная деформация позвоночника, выявленная на первом году жизни ребенка. Одной из важнейших задач в этой ситуации

является создание комплекса диагностических мероприятий у пациентов с тяжелыми врожденными деформациями позвоночника, основанных на картине клинических и лучевых исследований, а также разработка диагностической панели на основании данных молекулярно-генетических и биохимических критериев.

Данная задача перед исследователями ставится впервые, в мировой и отечественной научной литературе имеются лишь единичные публикации, исследующие связь дефектов генома с определенными врожденными деформациями позвоночника. При планировании работ в этой области мы опираемся на известные факты предыдущих исследований, которые требуют более детальной и тщательной проработки. При анализе наиболее значительных дефектов генома (хромосомные aberrации) было выявлено, что микроделеции в области хромосом 17q21.31 [5], 16p11.2 [6] приводят к врожденным деформациям и повреждениям позвоночного столба. В этой ситуации интересно отметить, что в области делеции 16p11.2 находится ген *TBX6*, который является членом семейства генов T-box – транскрипционных факторов, регулирующих, в частности, сомитогенез и онтогенез позвоночника. Ген *TBX6* в этом процессе играет важнейшую роль, и его полная или частичная инактивация приводит к тяжелым врожденным деформациям позвоночника [7]. В случае, если ген *TBX6* находится в области делетированного участка 16 хромосомы, то наряду с врожденными деформациями позвоночника у пробанда диагностируется еще ряд врожденных аномалий, образующих группу сцепления. В частности, в области делеции 16p11.2 находятся гены *PRRT2*, *KCTD13*, недостаточность которых вызывает когнитивные расстройства, отставание в развитии, явления дискинезии и судороги. Таким образом, если врожденные деформации позвоночника вызваны микроделеционными явлениями, они неизбежно будут сопровождаться рядом сопутствующих синдромов [8, 9]. Выявлены также факты, что точковые мутации в гене *TBX6*, такие как однонуклеотидные замены (SNP), тоже могут являться причиной формирования врожденных деформаций позвоночника [10]. Еще в одной работе при обследовании 127 больных врожденным сколиозом подтверждено, что однонуклеотидные замены в гене *TBX6* связаны с врожденным искривлением позвоночного столба [11]. Одновременно с этим ряд исследователей утверждает, что врожденный сколиоз является полигенным заболеванием [4]. В ходе сомитогенеза три основных пути передачи сигналов (Notch,

FGF и Wnt) составляют модель онтогенеза сегментации «segmentation clock–wave front», и в этой ситуации многие гены также связаны с *TBX6*. Следовательно, мутации в *TBX6* и взаимосвязанных с ним генах могут приводить к нарушению сомитогенеза и в результате формировать врожденные деформации позвоночника. Кроме того, некоторые авторы показывают, несмотря на то, что ген *TBX6* играет важную роль в период сомитогенеза, невозможно игнорировать роль других генов.

В настоящее время наиболее приемлемые методы идентификации генетической этиологии врожденных деформаций позвоночника основаны на анализе ДНК массивов SNP или технологии секвенирования нового поколения. Однако до настоящего времени нет доказательств того, что ДНК, выделенная из периферических клеток крови, способна восстановить картину формирования и развития позвонков во время сомитогенеза. Для этого необходимо применить более глубокие исследования, анализирующие деформированные и нормальные ткани.

При исследовании факторов внешней среды было показано, что возникновение врожденных деформаций позвоночника может быть связано с различными тератогенными воздействиями во время беременности, включая употребление алкоголя, приема противосудорожных препаратов, включая вальпроевую кислоту [12], наличие гипертермии [13], материнский инсулинзависимый сахарный диабет [14] и гестационный диабет [15]. Воздействие фенитоина во время беременности также было связано с формированием врожденных деформаций. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) в гене *GLUT1* и других генах, участвующих в метаболизме глюкозы (HK1 и LEPR), могут быть связаны с врожденными пороками позвоночника, наблюдаемыми при диабетической эмбриопатии. Врожденные сколиозы наблюдались при воздействии I (Kr)-блокаторов (антиаритмический агент класса III), фумонизинов (экологические токсины, продуцируемые *Fusarium moniliforme*, *F. verticillioides*, *F. proliferatum* и других видов плесневого гриба фузариума), при дефиците цинка в диете, а также при контакте с фосфорорганическим пестицидом хлорпирифос во время беременности [16].

Изменения в экспрессии HOX-генов, которые играют важную роль в позиционной специфичности позвонков, находятся под влиянием концентрации монооксида углерода [17] и борной кислоты [18]. Курение во время беременности связано с низким

весом при рождении, нарушениями развития, что может быть объяснено избытком монооксида углерода, токсически влияющим на плод. Аноксическое повреждение сомитов и реактивные формы кислорода, присутствующие в табачном дыме, потенциально способствуют развитию врожденных деформаций позвоночника. О роли генетики в возникновении врожденного сколиоза говорит тот факт, что это заболевание встречается у монозиготных и дизиготных близнецов в совокупности с другими врожденными пороками развития [19, 20]. Возможным механизмом в этом процессе являются эпигенетические факторы, характеризующиеся аномальным метилированием [21]. Учитывая, что тератогенные факторы внешней среды могут играть существенную роль в возникновении врожденных деформаций позвоночника, в качестве первого шага в комплексной программе генетических исследований у данной группы детей, проведено исследование ряда полиморфных вариантов генов детоксикации и репарации ДНК, которые способствуют ослаблению защиты организма и приводят к нарушению онтогенеза позвоночника.

Целью данной работы явился анализ полиморфизма генов детоксикации и репарации у детей с врожденными деформациями позвоночника методом секвенирования для выявления маркеров формирования и прогрессирующего характера течения искривления позвоночного столба на ранних этапах жизни ребенка.

Материалы и методы исследования

Проведено клиническое и лучевое обследование 200 детей с врожденными деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника в возрасте от 1 года 2 месяцев до 16 лет, которые подверглись оперативному лечению в НИДОИ им. Г.И. Турнера. В структуре врожденных искривлений позвоночного столба встречались разнообразные аномалии развития позвонков – нарушения формирования (боковые и заднебоковые полупозвонки, задние и боковые клиновидные позвонки), нарушение слияния (асимметричные бабочковидные позвонки), нарушение сегментации позвонков (блокирование боковых поверхностей и передних поверхностей тел позвонков) и синостоз ребер. У всех пациентов отмечалась тяжелая деформация грудного и поясничного отделов позвоночника на фоне пороков развития позвонков и ребер, им было показано хирургическое лечение.

У 8% детей в структуре сопутствующих врожденных аномалий развития других органов и систем встречались атрезия пищевода, трахео-пищеводный свищ, аплазия почки, атрезия ануса, врожденная полная расщелина верхней губы, врожденный порок развития трахеобронхиального дерева, гипоплазия легкого, врожденный порок сердца и др. Эти данные полностью подтверждаются результатами литературных источников, в которых подчеркивается, что у большинства пациентов с врожденными деформациями

позвоночника отмечается сочетание с пороками развития других внутренних органов и систем, что обусловлено хромосомными aberrациями в группе сцепления с другими генами.

В ходе молекулярно-генетического исследования проведен анализ полиморфизма генов первой и второй фазы детоксикации (CYP1A1, CYP1A2, GSTT1, GSTP1, GSTM1, NAT2), а также генов репарации ДНК (XRCC1 и XRCC3).

Ген CYP1A1 кодирует цитохром P450 1A1, монооксигеназу печени, который является ферментом первой фазы детоксикации ксенобиотиков и отвечает за метаболизм некоторых психотропных лекарственных препаратов и алкоголя. Синтез CYP1A1 индуцируется полиароматическими углеводородами (в том числе содержащимися в табачном дыме), которые превращаются в канцерогенные производные. При носительстве мутантного аллеля синтезируется фермент с повышенной индуктивностью, что приводит к ускорению метаболизма вышеуказанных лекарственных препаратов и усилению чувствительности к мутагенному и канцерогенному действию табачного дыма, что может вызывать мутации эмбриона у курящих матерей.

Ген NAT2 кодирует N-ацетилтрансферазу 2, один из ферментов второй фазы системы детоксикации, которая осуществляет N-ацетилирование (обычно дезактивация) ароматических и O-ацетилирование (обычно активация) гетероциклических аминов, к которым относятся многие канцерогены и некоторые лекарственные препараты, поддерживающие целостность генома. При носительстве двух «медленных» аллелей гена NAT2 продуцируется фермент с пониженной активностью, вследствие чего повышена чувствительность организма к воздействию ароматических аминов, являющихся мутагенами и канцерогенами.

Кроме того, что «медленные аллели» локуса NAT2 способствуют повышению чувствительности к мутагенам, определенные сочетания полиморфных вариантов генов детоксикации могут значительно усугублять токсическое воздействие таких мутагенов и канцерогенов, как ариламины и гетероциклические амины. В частности, такое исследование было проведено (Probst et al., 1992), когда анализировалась взаимосвязь генов NAT и CYP1A2 в метаболизме гетероциклических аминов пищевого происхождения. Эти группы аминов, так же, как и амины промышленного происхождения под действием P450 монооксигеназ, в частности CYP1A2, образуют токсические NO-группы взамен аминоксидов (Voobis et al., 1994). NO-группы за счет своей высокой активности могут непосредственно вступать в реакцию с ДНК или метаболизировать, подвергаясь O-ацетилированию по действием ферментов ацетилтрансфераз. Ацетилированные продукты также могут реагировать с ДНК, вызывая мутагенез и канцерогенез. Различные ацетилтрансферазы в разной степени активируют гетероциклические амины, которые обладают разной способностью вызывать разрывы ДНК. Кроме того, определенные полиморфные сочетания CYP1A2 и NAT2 значительно усиливали степень повреждения ДНК, что подтверждает гипотезу о том, что люди с определенным сочетанием полиморфизмов этих генов наиболее подвержены воздействию мутагенов и канцерогенов. Дальнейшее исследование взаимодействий различных полиморфных локусов генов детоксикации может выявить новые особенности функционирования этой системы.

Гены *GSTM1* и *GSTP* кодируют *m*-глутатионS-трансферазу и *p*-глутатионS-трансферазу соответственно, являющиеся ферментами второй фазы системы детоксикации гидрофобных и электрофильных ксенобiotиков и канцерогенов (лекарств, токсинов, продуктов окислительного стресса при воздействии УФ-лучей, тяжелых металлов), который осуществляет их превращение из активных метаболитов в нетоксичные водорастворимые компоненты и предотвращает, таким образом, разрушение ДНК.

При делеции гена *GSTM1* соответствующий фермент не продуцируется, вследствие чего повышена чувствительность к воздействию канцерогенов и токсинов, особенно на фоне курения. При этой ситуации может повышаться уровень продукции иммуноглобулина E и гистамина под влиянием выхлопных газов и аллергенов, особенно при совместном носительстве варианта 105Ile гена *GSTP1*. При делеции гена *GSTM1* увеличен риск развития онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний, репродуктивных патологий, атоний и других заболеваний. При делеции гена *GSTM1* возможны эндометриоз, различные патологии беременности, приводящие к нарушению эмбриогенеза и врожденным порокам развития позвоночника.

Ген *GSTT1* кодирует аминокислотную последовательность фермента тета-1 глутатион S-трансферазы, который содержится в эритроцитах и участвует в очистке организма от многих ксенобiotиков (в частности, хлорметанов и других промышленных канцерогенов). В случае делеции гена *GSTT1* фермент тета-1 глутатион S-трансфераза не образуется, в результате чего способность организма избавляться от некоторых вредных соединений значительно снижается.

При вариантах 105Val и 114Val продуцируется фермент с пониженной активностью, вследствие чего повышена чувствительность к воздействию мутагенов и токсинов, особенно на фоне курения. В этой ситуации может повышаться уровень продукции иммуноглобулина E и гистамина под влиянием выхлопных газов и аллергенов, особенно при совместном носительстве варианта Del/Del гена *GSTM1*.

Ген *XRCC1* участвует в эффективном восстановлении одонитевых разрывов ДНК, образованных воздействием ионизирующего излучения и алкилирующих агентов. *XRCC1* является геном, играющим основную роль в защите клеток от ионизирующего излучения и метилирующих агентов. Белковый продукт гена *XRCC1* входит в семейство белков, контролирурующих клеточный цикл и обеспечивающих стабильность генома. В структурной части гена *XRCC1* был выявлен олигонуклеотидный полиморфизм Arg399Gln. Кодон 399 находится в пределах функционально важной области BRCT-I. Эта область участвует в формировании комплекса ферментов, репарирующих ДНК. Замена аргинина на глицин в структурной части приводит к изменению конформации белка и снижению его репарирующей активности.

Ген *XRCC3* участвует в гомологичной рекомбинации для поддержания стабильности хромосом и восстановления повреждения ДНК.

Исследовались делеции генов *GSTM1* и *GSTT1*, однонуклеотидные замены в генах *GSTP1*, *NAT2*, *CYP1A1*, *XRCC1*, *XRCC3*, однонуклеотидная делеция в гене *CYP1A2*. Исследования проводились с помощью метода полимеразной цепной реакции с последующей детекцией результатов на электрофорезе в полиакриламидном геле.

Результаты исследования и их обсуждение

В клинической картине у всех пациентов отмечалась деформация грудного и/или поясничного отделов позвоночника различной величины искривления. Наблюдались асимметрия надплечий, треугольников талии, разная высота стояния углов лопаток. У пациентов с локализацией аномальных позвонков в поясничном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника искривление позвоночного столба сочеталось с перекосом таза. Нарушений чувствительности и двигательной активности со стороны верхних и нижних конечностей у пациентов не отмечалось. Картина лучевого обследования (рентгенография и КТ позвоночника) позволила определить вариант аномалии развития позвонков, их локализацию в грудном и поясничном отделах, величину дуги искривления, а также уточнить характер костных изменений в телах позвонков в результате порока.

Установлено, что мутация 2464delT в гене *CYP1A2* в большинстве случаев связана с врожденным сколиозом на фоне нарушения формирования и слияния позвонков.

Среди обследованных пациентов с врожденными деформациями позвоночника количество детей с делецией гена *GSTM1* составляло 56,5%. Это достоверно выше, чем в различных российских популяциях, где делеция гена *GSTM1* составляет 20–40%.

По анализу гена *GSTT1* его делеция среди больных с врожденным сколиозом составила 23%. В популяции русского населения европейской части России частота этого генотипа в среднем составляет 18% [22].

При анализе полиморфизма Ala114Val гена *GSTP1* у 100 детей с врожденным сколиозом были выявлены 2 ребенка с мутацией 114Val в гомозиготном состоянии, 18 гетерозиготных носителей мутации и 78 пациентов, гомозиготных по нормальному аллелю. В контрольной группе гомозиготы по мутантному аллелю, как правило, не встречаются [23, 24].

Распределение аллелей полиморфизма Arg399Gln гена эксцизионной репарации ДНК *XRCC1* достоверно не отличалось от контрольной группы, хотя процент гомозиготного мутантного аллеля у детей с врожденными деформациями позвоночника был выше.

По гену эксцизионной репарации ДНК *XRCC3* разница в распределении аллелей полиморфизма Thr241Met была более существенной. Так, среди пациентов с врожденным сколиозом содержание гомозиготного мутантного аллеля составило 12,7% (в контрольной группе – 8,33%), гетерозиготные

носители среди больных с врожденными деформациями составили 33,66% (в контрольной группе – 13,54%). Нормальные гомозиготы среди детей с врожденным сколиозом составляли 53,64% (в контрольной группе – 78,13%).

Заключение

В ходе проведенного исследования получен большой массив данных различных сочетаний мутантных аллелей генов детоксикации и репарации ДНК у детей с врожденными деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника. Выявленные сочетания полиморфизма исследуемых генов сопоставлялись с результатами клинической картины. У всех пациентов с врожденными деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника отмечались мутационные изменения в аллелях кандидатных генах. В ходе работы установлено, что выраженность и количество мутационных аллелей в исследуемых генах напрямую зависит от тяжести деформации и вариативности аномалий развития позвонков. Кроме того, определено, что у пациентов с множественными и комбинированными пороками развития позвоночника отмечается наличие большего количества мутаций генов детоксикации и репарации ДНК по сравнению с детьми с изолированными аномалиями развития позвонков. Полученные результаты исследования позволяют предполагать характер течения врожденной деформации позвоночника у пациентов раннего возраста.

Работа выполнена по программе Союзного государства «Разработка новых спинальных систем с использованием технологий прототипирования в хирургическом лечении детей с тяжелыми врожденными деформациями и повреждениями позвоночника».

Список литературы

1. Виссарионов С.В. Хирургическое лечение сегментарной нестабильности грудного и поясничного отделов позвоночника у детей: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Новосибирский НИИТО Росмедтехнологий. – Новосибирск, 2008. – С. 1–41.
2. Виссарионов С.В., Картавенко К.А., Кокушин Д.Н., Ефремов А.М. Хирургическое лечение детей с врожденной деформацией грудного отдела позвоночника на фоне нарушения формирования позвонков // Хирургия позвоночника. – 2013. – № 2. – С. 32–37.
3. Виссарионов С.В., Кокушин Д.Н., Картавенко К.А., Ефремов А.М. Хирургическое лечение детей с врожденной деформацией поясничного и пояснично-крестцового отделов позвоночника // Хирургия позвоночника. – 2012. – № 3. – С. 33–37.
4. Виссарионов С.В., Кокушин Д.Н., Беляничков С.М., Мурашко В.В., Картавенко К.А. Оперативное лечение врожденной деформации груднопоясничного отдела позвоночника у детей // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2013. – Т. 1, № 1. – С. 10–15.
5. Dornelles-Wawruk H., Pic-Taylor A., Rosenberg C., Krepsich A.C., Safatle H.P., Ferrari I. et al. Complex phenotype

associated with 17q21.31 microdeletion // Mol. Syndromol. – 2013. – Vol. 4, № 6. – P. 297–301.

6. Miller D.T., Chung W., Nasir R., Shen Y., Steinman K.J., Wu B-L., Hanson E. 16p11.2 Recurrent Microdeletion [Электронный ресурс] // GeneReviews. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11167/> (Initial Posting: September 22, 2009; Last Update: December 10, 2015).

7. Chen W., Liu J., Yuan D., Zuo Y., Liu Z., Liu S., Zhu O., Qiu G., Huang S., Giampietro P.F., Zhang F., Wu N., Wu Z. Progress and perspective of TBX6 gene in congenital vertebral malformations // Oncotarget. – 2016. – Vol. 35, № 7. – P. 57430–57441.

8. Shimojima K., Inoue T., Fujii Y., Ohno K., Yamamoto T. A familial 593-kb microdeletion of 16p11.2 associated with mental retardation and hemivertebrae // Eur J. Med Genet. – 2009. – Vol. 6, № 6. – P. 433–435.

9. Al-Kateb H., Khanna G., Filges I., Hauser N., Grange D.K., Shen J., Smyser C.D., Kulkarni S., Shinawi M. Scoliosis and vertebral anomalies: additional abnormal phenotypes associated with chromosome 16p11.2 rearrangement // AM J. Med Genet. 2014. – № 5. – P. 1118–1126.

10. Ghebranious N., Blank R.D., Raggio C.L., Staubli J., McPherson E., Ivacic L., Rasmussen K., Jacobsen F.S., Faciszewski T., Burmester J.K., Pauli R.M., Boachie-Adjei O., Glurich I., Giampietro P.F. A missense T (Brachyury) mutation contributes to vertebral malformations // J. Bone Miner Res. – 2008. – Vol. 23, № 10. – P. 1576–1583.

11. Fei Q., Wu Z., Wang H., Zhou X., Wang N., Ding Y., Wang Y., Qiu G. The association analysis of TBX6 polymorphism with susceptibility to congenital scoliosis in a Chinese Han population // Spine (Phila Pa 1976). – 2010. – Vol. 35, № 9. – P. 983–988.

12. Holmes L. B. Vertebral Anomalies: Hemivertebra // Common Malformations. – New York: Oxford University Press: 2012. – P. 283–289.

13. Breen J.G., Claggett T.W., Kimmel G.L., Kimmel C.A. Heat shock during rat embryo development in vitro results in decreased mitosis and abundant cell death // Reprod Toxicol. – 1999. – № 13. – P. 31–39.

14. Alexander P.G., Tuan R.S. Role of environmental factors in axial skeletal dysmorphogenesis // Birth Defects Res C Embryo Today. – 2010. – Vol. 90, № 2. – P. 118–132.

15. Aberg A., Westbom L., Kallen B. Congenital malformation among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes // Early Hum Dev. – 2001. – № 61. – P. 85–95.

16. Skold A.C., Wellfelt K., Danielsson B.R. Stage-specific skeletal and visceral defects of the I(Kr)-blocker almokalant: further evidence for teratogenicity via a hypoxia-related mechanism // Teratology. – 2001. – P. 292–300.

17. Farley F.A., Loder R.T., Nolan B.T., Dillon M.T., Frankenburg E.P., et al. Mouse model for thoracic congenital scoliosis // Journal of Pediatric Orthopedics. – 2001. – № 21 – P. 537–540.

18. Wery N., Narotsky M.G., Pacico N., Kavlock R.J., Picard J.J., Gofflot F. Defects in cervical vertebrae in boric acid-exposed rat embryos are associated with anterior shifts of hox gene expression domains. Birth Defects Res // A Clin Mol Teratol. – 2003. – Vol. 67, № 1. – P. 59–67.

19. Kaspiris A., Grivas T.B., Weiss H.R. Congenital scoliosis in monozygotic twins: case report and review of possible factors contributing to its development // Scoliosis. – 2008. – № 3. – P. 17.

20. Corsello G., Piro E. The world of twins: an update // J. Matern Fetal Neonatal Med. – 2010. – № 3. – P. 59–62.

21. Nimitz EL, Feinberg AP. Epigenetics and assisted reproductive technology: a call for investigation // Am J. Hum Genet. – 2004. – № 74. – P. 599–609.

22. Хрунин А.В., Хохрин Д.В., Лимборская С.А. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз в популяциях русского населения европейской части России // Генетика. – 2008. – Т. 44. – С. 1429–1434.

23. Невзорова В.А., Вахрушева С.Е., Тилик Т.В., Исаева М.П. Полиморфизм генов глутатионтрансферазы GSTP1 и микросомальной эпоксидгидролазы EPHX1 у курильщиков и при ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 32–37.

24. Ступко Е.Е., Шулунов С.С., Шенин В.А., Лабыгина А.В., Сутурина Л.В., Коваленко И.И. Полиморфизм генов GSTM1, GSTT1 и GSTP1 у женщин с миомой матки // Бюллетень ВШЦ СО РАМН. – 2010. – №6(76) часть 2. – С. 63–66.