

2. *Эпидемия ВИЧ/СПИДа в Украине: социально-демографический аспект. Программа развития.* — К. : Министерство здравоохранения Украины, 2001.

3. Закон України № 524-V (Про внесення змін до Сімейного та Цивільного кодексів України) [Електронний ресурс]. — Режим доступу до ресурсу:

<http://www.president.gov.ua/documents/5572.html>

4. *ВІЛ-інфекція в Україні* // Інформаційний бюлетень. — К., 2008. — № 30. — 20 с.

5. *Low adherence to recommended infant feeding strategies among HIV-infected women: results from the pilot phase of a randomized trial to prevent*

mother-to-child transmission in Botswana / R. L. Shapiro, S. Lockman, I. Thior [et al.] // *AIDS Educ. Prev.* — 2006. — N 15 (221). — P. 30.

6. *Thumbi Ndung'u. Construction and Analysis of an Infectious Human Immunodeficiency Virus Type 1 Subtype C Molecular Clone* / Thumbi Ndung'u, Boris Renjifo, Max Essex // *Journal of Virology.* — N 75 (11). — 2008. — P. 4964-4972.

УДК 618.33:007

В. М. Запорожан, О. В. Бондар, О. М. Куліш

ВРОДЖЕНІ ВАДИ РОЗВИТКУ ПЛОДА: СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Одеський державний медичний університет

Збереження здоров'я наступного покоління — це головна мета системи охорони материнства та дитинства. Цей напрямок є пріоритетним у діяльності нашої держави, що спрямована на збереження генофонду нації. За останнє десятиріччя кількість населення України значно зменшилася. Статистичні дані констатують зниження чисельності населення України за цей період більше ніж на три мільйони осіб, або на 7,7 %, тобто Україна і досі переживає демографічну кризу. За інформацією Державного комітету статистики України, станом на листопад 2008 р. показник малюкової смертності становив 10,3 на 1000 народжених живими, що на 13,2 % більше, ніж у 2006 р. [1]. Тому збереження кожної бажаної вагітності та народження здорової дитини є одним із першочергових завдань охорони здоров'я.

Дослідження останніх років у галузі генетики та пренатальної діагностики демонструють, що частка генетичних факторів у структурі чинників перинатальної смертності зростає, у тому числі і в Україні [2]. У середньому, близько 5–10 % мертвонароджених дітей мають хромосомну патологію як в Україні, так і в усьому світі [3; 4].

За даними ВООЗ, незважаючи на значні успіхи сучасної пренатальної діагностики, вроджені вади розвитку (ВВР) зумовлюють майже 20 % випадків дитячої захворюваності й інвалідності, а також 25 % випадків перинатальної смертності (Н. П. Бочков, 2002). Зокрема, в Україні ВВР плода знаходяться на другому місці у структурі перинатальної смертності. Актуальність проблеми обумовлена високою частотою цього показника у популяції та відсутністю виразної тенденції до зниження. За даними Державного комітету статистики, з 1995 по 2007 рр. захворюваність на вроджені аномалії розвитку в Україні збільшилася в 2,24 разу, відповідно у 1995 р. — 2,5 на 100 000 населення, а в 2007 р. — 5,6 на 100 000 населення; у 2006 р. показник мав максимальне значення (6,0 на 100 000 населення) [1].

Висока частота ВВР у популяції може пояснюватися тим фактом, що їх виникнення пов'язане з дією екзогенних факторів, що призводять до безпосереднього тератогенного ефекту, або хромосомними, моногенними і мультифакторіальними захворюваннями. О. С. Філіпов і А. А. Казанцева вважають, що найбільш вагомими факторами ризику ВВР плода

є наявність випадків вродженої патології в родині, антенатальна загибель плода в анамнезі, вік жінки більше 40 і менше 18 років, наявність ВВР у жінки, загроза переривання вагітності у II триместрі, тератогенний вплив у ранні терміни вагітності та ін. [5]. За прогнозами ВООЗ, через 20 років частка здорових новонароджених у популяції може знизитися до 15–20 %, тому запобігання народженню хворих дітей є соціальною проблемою.

Окремого вивчення потребує проблема вроджених дефектів нервової трубки плода (ВДНТ) як одна з найчастіших і найскладніших вад розвитку. Підвищений інтерес до її вивчення обумовлений високою поширеністю в популяції, зростаючою часткою у структурі перинатальної смертності й інвалідизації дітей з дитинства.

До цієї групи належать такі ВВР плода, як аненцефалія, краніорахішизис, іненцефалія, енцефалоцеле та *spina bifida*. За даними літератури, поширеність ВДНТ коливається від 0,2 до 2,0 на 1000 народжених живими [6]. Проведені дослідження показують, що найбільша частота ВДНТ спостерігається у Північному Китаї (19,9 на 1000 новонароджених) [7]. У країнах Європи ВВР плода найчастіше ре-



еєструються в Ірландії (9,7 на 1000 новонароджених), Росії (4,5 на 1000 новонароджених), Туреччині (4 на 1000 новонароджених). Рідше ВВР реєструються в Угорщині (2,5 на 1000 новонароджених), Мексиці та Південному Китаї (1,8–2 на 1000 новонароджених). Найнижча частота реєстрації ВДНТ плода у Фінляндії (0,2 на 1000 новонароджених), Японії (0,9 на 1000 новонароджених), північно-західних районах США (0,21–0,03 на 1000 новонароджених) [8].

Відмінності показників поширеності ВДНТ можна пояснити залежністю від повноти обліку, вікового складу й обсягу досліджуваної групи, географічних, екологічних, демографічних та інших особливостей регіону, що вивчається, тривалості спостереження тощо. Втім, достовірно встановлено, що серед мешканців міста частота розвитку дефектів нервової трубки приблизно на 30 % вища порівняно з мешканцями сільської місцевості [8]. Крім того, необхідно враховувати той факт, що частина плодів з аномаліями нервової трубки є нездатними продовжувати свій розвиток в утробі матері, тому піддаються мимовільному викидню. За даними літератури, приблизно 3 % викиднів пов'язані з ВДНТ [9].

Виявлена закономірність щодо ризику повторного розвитку ВДНТ плода за наявності вади у попередньої дитини та хвороби її близьких родичів. Так, якщо один із батьків хворий на ВДНТ або батьки здорові, але мають в анамнезі народження однієї дитини з аномалією розвитку, частота народження хворої дитини становить 5 %. За наявності в анамнезі двох дітей з ВДНТ ризик народження хворої дитини підвищується до 10 %, трьох — до 21 %. Наявність вади розвитку в одного з батьків може призвести до народження наступної дитини з ВДНТ у 13 % випадків. Менша кореляція відмічена між наявністю вад розвитку у родичів

другого ступеня спорідненості та народженням хворої дитини (1 %).

Медико-соціальна значущість аномалій розвитку нервової трубки визначається не лише підвищенням їх ролі у захворюваності та смертності дітей, а й тим, що хворі з даною патологією здебільшого мають інвалідність з дитинства і в багатьох випадках це накладає на дитину тяжкий відбиток анатомічної або функціональної неповноцінності. Вищенаведене обумовлює необхідність продовження досліджень, присвячених підвищенню ефективності методів профілактики народження дітей, що мають вроджені вади розвитку.

Відомо, що ВДНТ виникають у результаті впливу багатьох факторів, тобто є мультифакторіальними. Одним із перших факторів ризику виникнення *spina bifida* у плода був визнаний аліментарний фактор. Дослідження Hibbard і Smithells встановили факт дефіциту вітамінів у вагітних, які народили дітей з ВДНТ, виходячи з чого, у подальшому застосували полівітаміни та виявили високу ефективність їх вживання напередодні та під час вагітності для профілактики розвитку рецидивів ВДНТ у жінок з обтяженим анамнезом [10].

R. P. Steegers-Theunissen і співавтори вперше виявили зв'язок між порушенням фолатзалежних процесів обміну гомоцистеїну та розвитком ВДНТ, що далі було підтверджено багатьма дослідженнями в різних країнах [11–14]. У подальшому дефіцит фолієвої кислоти був визнаний провідним екзогенним фактором впливу на формування ВДНТ [6; 8; 11; 15]. Також подальші дослідження довели значущість вітаміну В12 у патогенезі ВДНТ, адже він бере участь у реметилюванні гомоцистеїну як кофактор ферменту гомоцистеїнметилтрансферази [16].

Отримані дані стали підставою для впровадження профі-

лактичної корекції дієти зі збагаченням її фолієвою кислотою та В12, що дозволило значно знизити частоту розвитку вад нервової трубки плода, наприклад, у Дубліні — з 4,7 до 1,3 на 1000 новонароджених (M. A. Honein і співавт., 2001). Профілактика ВДНТ набула масштабів Національних програм здоров'я у різних розвинутих країнах. Зокрема, система охорони здоров'я країн Європейського союзу, таких як Франція, Великобританія, Ірландія, Норвегія, Фінляндія, Іспанія, Італія, ввели правила обов'язкового прийому фолієвої кислоти на державному рівні [17]. Згідно з рекомендаціями міжнародних організацій, включаючи ВООЗ, Food and Drug Administration (США), March of Dimes CDC (Аланта), Spina Bifida Assotiation Public Health Service та ін., жінки з необтяженим за ВДНТ анамнезом повинні отримувати 400 мкг фолієвої кислоти на добу у поєднанні з вітаміном В12 у дозі 2 мкг/д як мінімум за місяць до зачаття і протягом першого триместру вагітності [17]. В Україні кожній жінці рекомендується щоденний прийом 400 мкг фолієвої кислоти до настання вагітності та з ранніх термінів вагітності до 16 тиж.

Попередні дані про результати призначення фолієвої кислоти жінкам до та під час вагітності свідчать про її значний протективний ефект у профілактиці розвитку ВДНТ плода. Однак за даними багатоцентрових досліджень, у тому числі проведених у 33 клінічних центрах Великобританії, виявилось, що за допомогою призначення фолієвої кислоти і вітаміну В12 можна запобігти не більше 75 % випадків вроджених дефектів нервової трубки плода [18]. Залишаються невирішеними також питання індивідуальних доз фолієвої кислоти для оптимальної корекції, а також механізм розвитку вроджених аномалій нервової системи при достатній концентрації фолатів



і вітаміну В12 в організмі матері, що трапляються у 25 % випадків.

Генетичне підґрунтя даної проблеми стало зрозумілим завдяки розвитку медичної генетики. У 1995 р. N. M. van der Put і співавтори опублікували результати, що свідчили про підвищену частоту поліморфізму С677Т гена ферменту метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) у членів родин, в яких були діти з ВДНТ. Виявилось, що MTHFR перетворює фолієву кислоту в метаболічно активні форми [6], а мутації генів фолатного циклу порушують цей перехід і сприяють нагромадженню неактивних форм фолієвої кислоти, тобто існує генетична схильність до розвитку ВДНТ плода. Мутацію гена виявили у 16 % матерів, 10 % батьків і 13 % новонароджених зі *spina bifida* порівняно з 5 % у контрольній групі. Подібні результати були отримані в різних країнах, виявлені інші гени, задіяні в регуляції фолатного циклу [19–23].

Проведені дослідження доводять, що можливості запобігання формуванню ВДНТ не обмежуються лише призначенням фолієвої кислоти та вітаміну В12 жінкам, що планують вагітність, і протягом вагітності. Подальше вивчення цієї проблеми дозволить виявити генетичне підґрунтя так званої фолатної резистентності, отже, значно підвищити ефективність профілактики розвитку ВДНТ плода.

Крім того, значний інтерес у дослідників викликають експериментальні дані Nikolas D. E. Greene і Andrew J. Copp щодо ролі інозиту, вітаміну В8 у виникненні ВДНТ плода за умов фолатної резистентності [24]. P. Cavalli і A. J. Copp у 2002 р. оприлюднили результати досліджень, що доводять позитивний ефект комбінованого прийому фолієвої кислоти й інозиту у подружжя з народженням двох дітей із ВДНТ в анамнезі. Цей напрямок відкриває нові перспективи у профілакти-

ці ВДНТ, але недостатня кількість досліджень не дозволяє зробити остаточні висновки щодо усіх ланок етіопатогенезу ВДНТ і сформулювати генетичне обґрунтування нового підходу до профілактики цієї частоті патології, яка викликає інвалідизацію дітей.

Нами були проведені власні дослідження рівнів фолієвої кислоти та гомоцистеїну у жінок, що мали асоційовану з ВДНТ плода вагітність, які не проводилися раніше систематизовано.

Метою дослідження було виявити рівень фолієвої кислоти та гомоцистеїну у жінок з обтяженим за ВДНТ плода акушерським анамнезом, що мешкають в Одесі й Одеській області.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 28 жінок, що мали вагітності, асоційовані з ВДНТ плода, в анамнезі протягом 10 років. Групу порівняння утворили 20 жінок. Визначення рівня фолієвої кислоти проводилося за допомогою імуноферментного аналізу. Кількісний аналіз гомоцистеїну визначали імунохемилюмінесцентним методом. Матеріал для дослідження — 1 мл сироватки крові — брали вранці, натще і поміщали у вакуумну систему з активатором згортання. Напередодні дослідження виключали з раціону харчування жирну їжу. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми Excel, з розрахунком середньої (M), похибки (m), коефіцієнтів Стьюдента і Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналізуючи дані анамнезу обстеженої групи жінок, встановили, що у 42,9 % (n=12) випадків у зв'язку з констатацією ВДНТ плода жінкам було проведено штучне переривання вагітності; 57,4 % (n=16) жінок народили дітей з ВДНТ плода,

з них 50 % (n=14) — народжені живими, 7,4 % (n=2) — мертвонародження. Середній вік жінок на момент аномального запліднення становив (22,8±0,5) року. Аненцефалія плода діагностована у 32,1 % (n=9) жінок, менингомієлоцеле — у 3,6 % (n=1); найчастіше ВДНТ плода були представлені *spina bifida* — у 64,3 % (n=18) випадків, у тому числі в поєднанні з гідроцефалією — 42,9 % (n=12). У переважній більшості наявна ізольована форма ВВР (92,9 %; n=26). В одному випадку множинних ВВР при гістологічному дослідженні абортуса виявлено поєднання ВДНТ плода з двосторонньою клишоногістю, в іншому, окрім клишоногості, у мертвонародженої дитини констатовані також полідактилія кистей та стоп і гіпоплазія статевого члена. Жодна обстежена жінка не мала обтяженого за ВДНТ анамнезу на момент встановлення діагнозу ВДНТ плода, однак у 1 жінки був мимовільний аборт у 7–8 тиж. без гістологічного дослідження абортуса. Гостру респіраторну вірусну інфекцію з підвищенням температури на ранніх термінах вагітності відмітили 15,4 % (n=4) жінок, відвідування бані — 3,6 % (n=1). З даних анамнезу відомо, що фолієву кислоту у вигляді монопрепарату прекоцепційно (400 мкг/д) приймали 7,1 % (n=2) жінок та у складі полівітамінів — 28,6 % (n=8). Ще 50 % (n=14) жінок приймали фолієву кислоту, починаючи з 4–8 тиж. вагітності.

Середній рівень фолієвої кислоти сироватки крові жінок основної групи становив (6,86±0,80) нг/мл (рис. 1, 2), коливаючись у діапазоні від 1,9 до 17,4 нг/мл (норма >5,21 нг/мл, під час вагітності >3,1 нг/мл); у жінок групи порівняння — (9,12±0,90) нг/мл. Дефіцит фолієвої кислоти був виявлений у 42,9 % (n=12) випадків у основній групі та у 5 % (n=1) — у групі порівняння. Середній рівень гомоцистеїну в обстежених жінок основної групи стано-



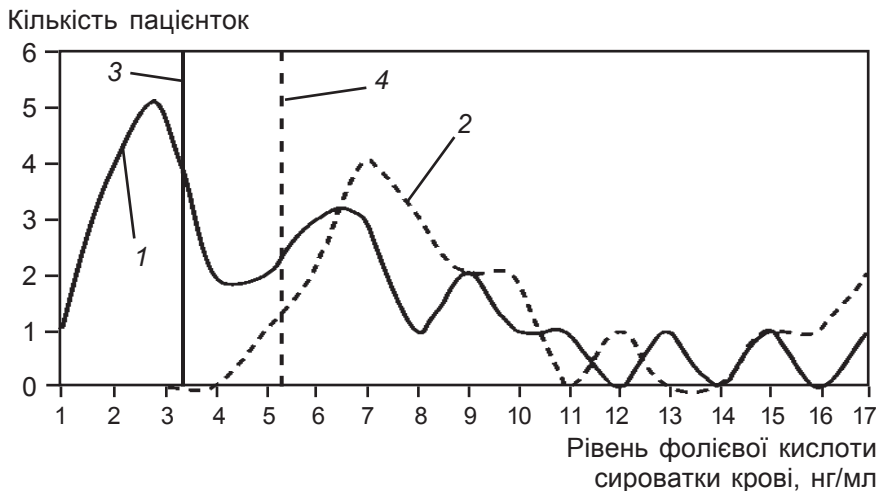


Рис. 1. Розподіл пацієнток за рівнем фолієвої кислоти сироватки крові: 1 — основна група; 2 — група порівняння; 3 — норма фолієвої кислоти сироватки крові (>3,1 нг/мл) для вагітних жінок; 4 — норма фолієвої кислоти сироватки крові (>5,21 нг/мл) для невагітних жінок

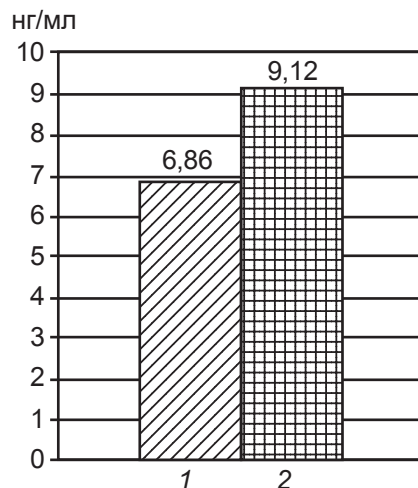


Рис. 2. Середній рівень фолієвої кислоти сироватки крові обстежених жінок: 1 — основна група; 2 — група порівняння

вив ($13,0 \pm 1,1$) мкмоль/л, підвищення показника визначено у 28,6 % ($n=8$) жінок (діапазон 6,0–27,3 мкмоль/л; норма — 4,0–15,4 мкмоль/л для невагітних жінок) (рис. 3, 4). У групі порівняння підвищення рівня гомоцистеїну відзначалося у 10 % ($n=2$) жінок, середній рівень — ($8,2 \pm 1,9$) мкмоль/л. У більшості випадків ($n=6$) констатоване поєднання дефіциту фолієвої кислоти у сироватці крові та гіпергомоцистеїнемії у жінок з асоційованими з ВДНТ плода вагітностями в анамнезі, що

віддзеркалює можливу спільність патогенетичних механізмів змін їх рівня в організмі.

Висновки

Отримані дані демонструють, що в групі обстежених жінок зареєстровано зниження середнього рівня фолієвої кислоти та гіпергомоцистеїнемію, які могли сприяти виникненню ВДНТ плода (відносний ризик 0,41, 95 % довірчий інтервал 0,18–0,93). З огляду на дані вітчизняних і міжнародних досліджень, отримані результати під-

тверджують необхідність превентивного прийому фолієвої кислоти протягом периконцепційного періоду, але слід зазначити, що у більшості випадків необхідне призначення індивідуальної дози фолієвої кислоти відповідно до її похідного дефіциту й ефективності засвоєння. Результати дослідження вказують також на існування інших патогенетичних механізмів розвитку дефектів нервової трубки плода, адже у 57,1 % випадків формування ВДНТ плода відбулося на фоні нормально-

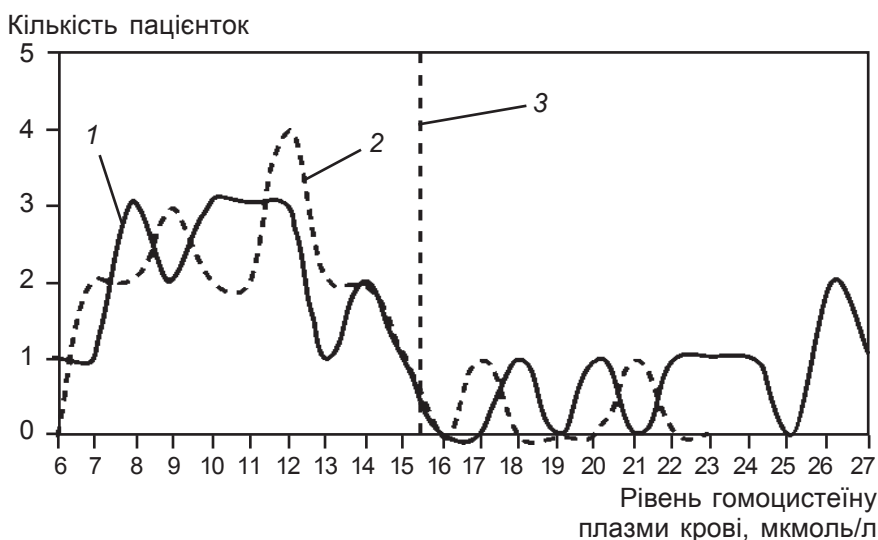


Рис. 3. Розподіл пацієнток за рівнем гомоцистеїну плазми крові: 1 — основна група; 2 — група порівняння; 3 — норма гомоцистеїну плазми крові (4,0–15,4 мкмоль/л) для невагітних жінок

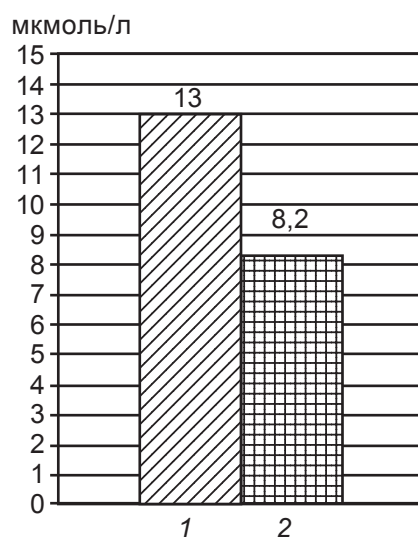


Рис. 4. Середній рівень гомоцистеїну плазми крові обстежених жінок: 1 — основна група; 2 — група порівняння



го рівня фолатів сироватки крові, а у 71,4 % випадків — за відсутності гіпергомоцистеїнемії у жінок (за умови виключення з дослідження жінок, які мали в анамнезі інші потужні фактори розвитку ВДНТ: цукровий діабет матері, прийом під час вагітності медикаментів антиконвульсивної дії тощо.

Численні дослідження у всьому світі доводять недостатню результативність існуючих програм щодо запобігання ВДНТ, що включають рутинне призначення фолієвої кислоти, адже при цьому не враховуються випадки так званої фолатної резистентності. Тому, беручи до уваги дані світових джерел наукової літератури, а також результати власних досліджень, вважаємо за доцільне продовжити пошуки генетичного підґрунтя формування ВДНТ плода. Лише знання усіх етіопатогенетичних механізмів ВДНТ дозволить відмовитися від масових методик профілактики ВДНТ і відпрацювати індивідуальний підхід до кожної пацієнтки.

ЛІТЕРАТУРА

1. [Електронний ресурс]. — Режим доступу до ресурсу: <http://www.ukrstat.gov.ua>.
2. Сорочман Т. В. Генетичний моніторинг. Частина II. Проблеми моніторингу уроджених вад розвитку / Т. В. Сорочман, С. В. Сокольник, М. Г. Гінгуляк // Здоров'я ребенка. — 2007. — № 4 (7). — С. 42-48.
3. Pathophysiology of increased nuchal translucency in chromosomally abnormal fetuses / C. S. Vankaisenberg, K. H. Nicolaidis, W. Jonat, B. Brand-Saberi // Der. Gynokologs. — 2005. — Vol. 32. — P. 193-199.
4. Гойда Н. Г. Аналіз стану здоров'я жінок та дітей в Україні / Н. Г. Гойда // Мистецтво лікування. — 2005. — № 10 (26). — С. 21-24.
5. Филиппов О. С. Оценка значимости различных факторов риска рождения ребенка с врожденным пороком развития / О. С. Филиппов, А. А. Казанцева // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 1. — С. 13-17.
6. Применение фолиевой кислоты для профилактики дефектов нервной трубки у плода / В. Г. Вахарловский, Д. В. Воронин, К. А. Соколов [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2008. — Т. LVII, № 2. — С. 4-9.

7. Serum zinc levels in newborns with neural tube defects / M. J. Golalipour, A. R. Mansourian, A. Keshtkar [et al.] // Indian Pediatr. — 2006. — Vol. 43, N 9. — P. 809-812.

8. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? / L. D. Botto, A. Lisi, E. Robert-Gnansia [et al.] // BMJ. — 2005. — Vol. 330, N 7491. — P. 571.

9. Барашнев Ю. И. Ключевые проблемы перинатальной неврологии / Ю. И. Барашнев // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 5. — С. 51-54.

10. Hibbard E. D. Folic Acid Metabolism and Human Embryopathy. Preliminary Communications / E. D. Hibbard, R. W. Smithells // The Lancet. — 1965, June 12. — N 6. — P. 180-185.

11. Доброхотова Ю. Э. Значение фолиевой кислоты в акушерстве и гинекологии / Ю. Э. Доброхотова, Э. М. Джобава, Л. Х. Хейдар // Проблемы репродукции. — 2006. — № 1. — С. 98-101.

12. Improvements in the status of folate and cobalamin in pregnant Newfoundland women are consistent with observed reductions in the incidence of neural tube defects / J. D. House, S. B. March, M. S. Ratnam [et al.] // Can. J. Public. Health. — 2006. — Vol. 97. — P. 132-135.

13. A comprehensive evaluation of food with folic acid for the primary prevention of neural tube defects / S. Liu, R. West, E. Randell [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. — 2004. — Vol. 4. — P. 20-20.

14. Reduction in Neural-Tube Defects after Folic Acid Fortification in Canada / Philippe De Wals [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357, N 2. — P. 135-142.

15. Бицадзе В. О. Принципы профилактики развития дефектов нервной трубки плода / В. О. Бицадзе, А. Д. Макацария // Фарматека. — 2007. — № 1 (136). — С. 14-18.

16. Vitamin B12 and the risk of neural tube defects in a folic-acid-fortified population / J. G. Ray, P. R. Wyatt, M. D. Thompson [et al.] // Epidemiology. — 2007, May. — Vol. 18 (3). — P. 362-366.

17. Агости С. Профилактика спина бифида в странах Европейского союза / С. Агости (Италия) // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. — 2007, январь. — № 1. — С. 40-43.

18. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study // Lancet. — 1991. — Vol. 338. — P. 131-137.

19. Non-Latin European descent could be a requirement for association of NTDs and MTHFR variant 677C > T: a meta-analysis / M. R. Amorim, M. A. Lima, E. E. Castilla, I. M. Orioli // Am. J. Med. Genet. A. — 2007, Aug 1. — Vol. 143A (15). — P. 1726-1732.

20. A1298C polymorphism of the MTHFR gene and neural tube defects in the state of Yucatan, Mexico. Birth Defects Res / L. Gonzalez-Herrera, I. Castillo-Zapata, G. Garcia-Escalante, D. Pinto-Escalante // A Clin Mol Teratol. — 2007, Aug. — Vol. 79 (8). — P. 622-626.

21. Neural tube defects and folate pathway genes: family-based association tests of gene-gene and gene-environment interactions / A. L. Boyles, A. V. Billups, K. L. Deak [et al.] // Environ Health Perspect. — 2006. — Vol. 114, N 10. — P. 1547-1552.

22. Birth Defects Research Group. Screening for new MTHFR polymorphisms and NTD risk / V. B. O'Leary, J. L. Mills, A. Parle-McDermott [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. — 2005, Oct 1. — Vol. 138A (2). — P. 99-106.

23. Low erythrocyte folate status and polymorphic variation in folate-related genes are associated with risk of neural tube defect pregnancy / C. L. Relton, C. S. Wilding, A. J. Laffling [et al.] // Mol. Genet. Metab. — 2004, Apr. — Vol. 81 (4). — P. 273-281.

24. Cavalli P. Inositol and folate resistant neural tube defects / P. Cavalli, A. J. Copp // Journal of Medical Genetics. — 2002. — Vol. 39. — P. e5-e5.

