

Полиморфизм генов фолатного цикла у женщин Уральского региона в норме и с привычным невынашиванием беременности

Третьякова Т.Б., Демченко Н.С., Рукосуев Н.Е.

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия, medichkan@mail.ru

Тестирование наследственной предрасположенности к невынашиванию беременности является актуальной задачей медико-генетического консультирования в репродуктологии. Одним из факторов невынашивания беременности является дефицит фолиевой кислоты и витаминов группы В в совокупности с полиморфизмом генов фолатного цикла. Цель исследования заключалась в анализе частоты полиморфных аллелей и генотипов генов фолатного цикла у женщин Уральского региона в норме и с привычным невынашиванием первого триместра беременности. **Материалы и методы.** Основная группа состояла из 53 женщин с привычным невынашиванием беременности первого триместра, группа сравнения — 117 женщин без случаев невынашивания беременности в анамнезе, имеющих одного и более здоровых детей. У всех женщин были проанализированы следующие полиморфизмы: *MTHFR 677 C>T*, *MTHFR 1298 A>C*, *MTRR 66 A>G*, *MTR 2756 A>G*. **Результаты.** В группе женщин с привычным невынашиванием беременности достоверно чаще встречается генотип *MTRR 66AA*, определяющий синтез активной формы фермента MTRR (OR = 2,44, CL95% 1,06–5,64, p = 0,035) в сравнении с репродуктивно успешными женщинами группы сравнения. Частоты полиморфных аллелей и генотипов по полиморфизмам *MTR 2756 A>G*, *MTHFR 677C>T* и *1298 A>C* у женщин Уральского региона находятся в границах общемировых данных и близки к оценкам, показанным для европеоидов, и значительно удалены от монголоидной популяции.

Ключевые слова: полиморфизм генов фолатного цикла, межпопуляционные различия, привычное невынашивание беременности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Polymorphism of genes of folate cycle in women of the Ural region and recurrent pregnancy losses

Tretyakova T.B., Demchenko N.S., Rukosuev N.E.

Federal State Budgetary Institution «Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care» of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Yekaterinburg, Russian, medichkan@mail.ru

Testing for inherited predisposition to miscarriage is an important task of genetic counseling in reproduction. One of the factors of miscarriage is deficiency of folic acid and b vitamins together with the gene polymorphism of the folate cycle. The purpose of the study was to analyze the frequency of polymorphic alleles and genotypes of genes of folate cycle in women of the Ural region and miscarriage the first trimester of pregnancy. **Materials and methods.** The main group consisted of 53 women with recurrent miscarriage first trimester, the comparison group of 117 women who had no cases of miscarriage in anamnesis, having one or more healthy children. All women were analyzed the following polymorphisms: *MTHFR 677 C>T*, *MTHFR 1298 A>C*, *MTRR 66 A>G*, *MTR 2756 A>G*. **Results.** In the group of women with recurrent pregnancy losses significantly more common genotype *MTRR 66AA* that defines the synthesis of the active form of the enzyme MTRR (OR = 2,44, CL95% from 1.06–5,64, p = 0.035) compared to reproductive to women in the comparison group. Frequency of polymorphic alleles and genotypes of polymorphisms *MTR 2756 A>G*, *MTHFR 677C>T* and *1298 A>C* in women of the Ural region are within the boundaries of the global data and close to the estimates shown for Caucasians, and far removed from the Mongoloid population.

Key words: gene polymorphism of the folate cycle, interpopulation differences, habitual noncarrying of pregnancy.

Введение

Проблема невынашивания беременности продолжает оставаться актуальной и социально значимой в практике акушера-гинеколога и заслуживает пристального внимания. За последнее десятилетие наблюдается рост частоты ранних потерь беременности. Женщины с невынашиванием беременности в анамнезе составляют группу риска по развитию осложнений при следующей беременности, таких как самопроизвольный выкидыш,

неразвивающаяся беременность, угроза прерывания беременности, хроническая плацентарная недостаточность, эклампсия и т.д. [1]. Одной из ведущих причин невынашивания беременности ранних сроков принято считать генетический фактор. По данным ряда авторов, в сроке до 7 недель гестации 65–70% погибших эмбрионов имеют хромосомные aberrации, в 12–17 недель — 15–20% [2].

Между тем, проблема репродуктивных потерь не исчерпывается только хромосомным дисбалансом

у плода. В последнее время большое внимание уделяется изучению генов предрасположенности к невынашиванию беременности. К ним относятся генные сети, определяющие синтез белков фазы II детоксикации, факторов плазменного гемостаза, лейкоцитарных антигенов главного комплекса гистосовместимости, синтеза половых гормонов, факторов роста хориона и плаценты, ферментов метаболизма фолиевой кислоты и витамина В₁₂ [3].

Одним из факторов невынашивания беременности является дефицит фолиевой кислоты и витаминов группы В, связанный с особенностями диеты и с дефектами в генах фолатного обмена, что, в свою очередь, приводит к избыточному накоплению гомоцистеина в крови матери и плода. Гомоцистеин обладает опосредованным и прямым эмбриотоксическим действием. Гипергомоцистеинемия является фактором риска дефектов имплантации эмбриона, невынашивания беременности, хронической фетоплацентарной недостаточности, задержки роста плода, развития тяжелых пороков и гибели плода [4].

Цель исследования — анализ частоты полиморфных аллелей и генотипов генов фолатного цикла у женщин Уральского региона в норме и с привычным невынашиванием первого триместра беременности.

Материалы и методы

В исследовании проанализированы данные обследования 53 женщин с привычным невынашиванием беременности ранних сроков (основная группа), обратившихся за медицинской помощью в ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России г. Екатеринбурга. В данной группе женщин в анамнезе зарегистрировано две и более спонтанные потери беременности до 12 недель гестации (самопроизвольные выкидыши, неразвивающиеся беременности). Также в исследование включены данные обследования 117 женщин без случаев невынашивания беременности в анамнезе, имеющие одного и более здоровых детей (группа сравнения), обратившихся за медицинской помощью во 2-е гинекологическое отделение Городской клинической больницы №14 г. Екатеринбурга. Средний возраст женщин группы привычного невынашивания беременности составил 21—44 года ($32,5 \pm 0,5$ года), группы сравнения — 18—28 лет ($28,6 \pm 0,6$ года). По показателю среднего возраста пациенток группы различались ($p < 0,05$). Женщины получили полную информацию о цели проводимого исследования и подписали информационное согласие.

Материалом для молекулярно-генетического исследования послужили образцы ДНК женщин, выделенные с использованием коммерческих комплектов реагентов производства НПО «ДНК-Технология», Россия. Были исследованы полиморфные варианты генов обмена фолатов: *MTHFR* 677C>T (rs 1801133), *MTHFR* 1298 A>C

(rs 1801131); *MTRR* 66 A>G (rs 1801394); *MTR* 2756 A>G (rs 1805087). Анализ генетических полиморфизмов осуществляли методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени со снятием кривых плавления продуктов амплификации с применением коммерческих наборов реагентов фирмы НПО «ДНК-Технология», Россия. Анализ результатов ПЦР проводили в автоматическом режиме с использованием программного обеспечения детектирующего амплификатора ДТ-96 (НПО «ДНК-Технология», Россия).

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0. Результаты параметрических переменных с нормальным распределением представлены как среднее арифметическое и стандартная ошибка ($M \pm m$), и различия между ними устанавливались на основании t-критерия Стьюдента.

Гетерогенность по частотам аллелей и генотипов оценивали по методу χ^2 Пирсона (Person) и χ^2 Йетса (Yates) для числа наблюдений менее 10.

Относительный риск невынашивания беременности оценивали по показателю соотношения шансов (odds ratio, OR) с 95%-ным доверительным интервалом (95%CL).

Для межпопуляционных сравнений использовали следующие показатели: гетерогенность по частотам генотипов оценивали по G_H-тесту, генетические расстояния — методом Нея.

Для высокополиморфных локусов оценку соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди—Вайнберга проводили с применением теста χ^2 , для низкополиморфных локусов — G-теста [5]. Нулевая гипотеза отвергалась при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для оценки влияния полиморфных вариантов генов фолатного цикла (*MTRR* 66 A>G, *MTR* 2756 A>G, 1298 A>C и 677 C>T гена *MTHFR*) на риск привычного невынашивания беременности были проведены молекулярно-генетические исследования в основной группе и группе сравнения (табл. 1). Для всех исследованных полиморфных вариантов генов наблюдаемое распределение частот генотипов в группах соответствовало равновесию Харди—Вайнберга.

По результатам исследования, в группе женщин с привычным невынашиванием достоверно чаще встречается генотип *MTRR* 66AA по доминантной модели наследования (OR = 2,44, CL95%: 1,06—5,64, $p = 0,035$) в сравнении с репродуктивно успешными женщинами группы сравнения. Таким образом, была выявлена ассоциация генотипа *MTRR* 66AA с двумя и более случаями невынашивания беременности первого триместра в анамнезе. Генотип *MTRR* 66AA определяет синтез максимально активной формы фермента *MTRR*

(метионин синтазы-редуктазы). Полученные результаты отличаются от данных литературы об ассоциации полиморфного аллеля *MTRR* 66G с невынашиванием беременности в исследованиях, выполненных на европейских популяциях [4–8]. Следует отметить, что частота полиморфных аллелей генов предрасположенно-

сти к мультифакториальным заболеваниям отличается в различных этнических группах [9].

Мы сравнили частоты встречаемости полиморфных генотипов генов фолатного цикла женщин Уральского региона с данными базы NCBI по европеоидной и монголоидной популяции (табл. 2).

Таблица 1

Частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов фолатного цикла у женщин с привычным невынашиванием (ПН) беременности и женщин группы сравнения

| Полиморфизм | Генотип/аллель | Женщины с ПН, % | Женщины гр. сравнения, % | p | OR (CL95%) |
|---------------------------------------|----------------|-----------------|--------------------------|--------------------|------------------|
| <i>MTRR</i> 66A>G rs1801394 | AA | 30,8 | 15,4 | 0,086 | |
| | AG | 41 | 56,4 | | |
| | GG | 28,2 | 28,2 | | |
| | A | 51,3 | 42,2 | 0,24 | |
| | G | 48,7 | 57,8 | | |
| | AA | 30,8 | 13,5 | 0,035 ¹ | 2,44 (1,06–5,64) |
| | AG+GG | 69,2 | 86,5 | | 0,41 (0,94–0,18) |
| | GG | 28 | 28 | – | |
| AA+AG | 72 | 72 | | | |
| <i>MTR</i> 2756 A>G rs1805087 | AA | 62,3 | 60,7 | 0,6 | |
| | AG | 35,8 | 34,2 | | |
| | GG | 1,9 | 5,1 | | |
| | A | 80,2 | 77,8 | 0,6 | |
| | G | 19,8 | 22,2 | | |
| | AA | 62,3 | 60,7 | 0,8 | |
| | AG+GG | 37,7 | 39,3 | | |
| | GG | 1,9 | 5,1 | 0,3 | |
| AG+AA | 98,1 | 94,9 | | | |
| <i>MTHFR</i> 677 C>T rs1801133 | CC | 61,7 | 53,15 | 0,3 | |
| | CT | 38,3 | 38,74 | | |
| | TT | 0 | 8,11 | | |
| | C | 80,9 | 72,5 | 0,2 | |
| | T | 19,1 | 27,5 | | |
| | CC | 61,7 | 53,2 | 0,4 | |
| | CT+TT | 38,3 | 46,8 | | |
| | TT | 0 | 8,11 | 0,1 | |
| CT+CC | 100 | 91,89 | | | |
| <i>MTHFR</i> 1298 A>C rs1801131 | AA | 40,4 | 45,05 | 0,8 | |
| | AC | 42,6 | 41,44 | | |
| | CC | 17 | 13,51 | | |
| | A | 61,7 | 65,8 | 0,5 | |
| | C | 38,3 | 34,2 | | |
| | AA | 40,4 | 55 | 0,6 | |
| | AC+CC | 59,6 | 54,6 | | |
| | CC | 17 | 15,5 | 0,8 | |
| AC+AA | 83 | 84,5 | | | |

Примечание. ¹ Доминантная модель наследования

Результаты исследования выявили отклонения от мировых данных, известных для европеоидов и монголоидов, по полиморфизму *MTRR* 66 A>G у представительниц Уральского региона. У женщин группы сравнения преобладают гетерозиготные генотипы *MTRR* 66AG, а для генотипа *MTRR* 66AA характерна более низкая частота встречаемости, чем для европеоидов и монголоидов.

Частоты полиморфных генотипов остальных генов фолатного цикла (*MTR* 2756 A>G, *MTHFR* 677C>T и 1298 A>C) у женщин Уральского региона находятся в границах общемировых данных и близки к оценкам, показанным для европеоидов, и значительно удалены от монголоидной популяции [10].

При анализе распределения частот генотипов и аллелей генов фолатного цикла *MTHFR* 677C>T и 1298 A>C, *MTR* 2756 A>G у женщин Уральского региона с привычным невынашиванием беременности и в группе сравнения не обнаружено достоверных отличий.

Ряд отечественных и зарубежных авторов обнаружили ассоциацию аллеля *MTR* 2756G с невынашиванием беременности [7, 11—13].

В мировой практике проведено множество исследований по поиску ассоциации с невынашиванием беременности полиморфных вариантов гена *MTHFR*, и наиболее исследован полиморфизм *MTHFR* 677C>T. В целом, результаты исследований довольно противо-

речивы [13—28]. Часть работ выявила риск привычного спонтанного аборта при наличии в генотипе женщин аллеля *MTHFR* 677T. В работах других авторов таких ассоциаций выявить не удалось (табл. 3). Вероятно, полученные различия могут быть объяснены особенностями популяций, дизайном работ, размером выборок и др.

Полученные результаты подтверждают известный факт слабого эффекта отдельных однонуклеотидных замен (SNPs) на развитие многофакторного заболевания без их связи с остальной частью генома и без учета влияния факторов внешней среды [29, 30].

Комплексная оценка различных групп полиморфных вариантов генов, влияющих на различные пути патогенеза определенной мультифакториальной патологии, с учетом эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов и влияния факторов внешней среды является более перспективным направлением в оценке риска формирования заболевания [2].

В случае фолатзависимых состояний приобретает значение нутригенетика и нутригеномика фолиевой кислоты, витаминов B₂, B₆, B₁₂.

Индивидуально подобранная нутритивная поддержка с учетом генетического профиля способна нивелировать отрицательный эффект мутаций в генах фолатного цикла.

Таблица 2

Частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов фолатного цикла у женщин Уральского региона

| Ген (полиморфизм) | Генотип/генотип | Женщины с ПН (%) | Женщины контрольной гр. (%) | Распространенность в популяциях (данные по NCBI), % | |
|---|-----------------|------------------|-----------------------------|---|--------------|
| | | | | Европеоидная | Монголоидная |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ^{1,2} <i>MTRR</i> 66A>G rs1801394 | AA | 31 | 15 | 38 | 54 |
| | AG | 41 | 57 | 35 | 36 |
| | GG | 28 | 28 | 27 | 10 |
| <i>MTR</i> 2756 A>G rs1805087 | AA | 62 | 61 | 68 | 82 |
| | AG | 36 | 34 | 30 | 13 |
| | GG | 2 | 5 | 2 | 5 |
| <i>MTHFR</i> 677 C>T rs1801133 | CC | 62 | 53 | 53 | 34 |
| | CT | 38 | 39 | 41 | 44 |
| | TT | 0 | 8 | 6 | 22 |
| <i>MTHFR</i> 1298 A>C rs1801131 | AA | 40 | 45 | 44 | 65 |
| | AC | 43 | 41 | 47 | 31 |
| | CC | 17 | 14 | 10 | 4 |

Примечание. ¹ Сравнение по *MTRR* колонки 2 и 3 $p = 0,0005$; ² сравнение по *MTRR* колонки 2 и 4 $p < 0,00001$

Ассоциация аллеля 677Т полиморфизма *MTHFR* 677 С>Т с невынашиванием беременности

| Авторы | Страна | Число участников основной/ контрольной группы | Риск невынашивания беременности |
|--|-----------|--|------------------------------------|
| Основная группа — женщины с привычным выкидышем | | | |
| Беспалова О.Н., 2009 [13] | Россия | 427/108 | Риск повышен |
| Бескорвайная Т.С., др., 2006 [14] | Россия | 27/58 | Нет риска |
| Kumar et al., 2003 [15] | — | 24/24 | Риск повышен |
| Pihusch et al., 2001 [16] | Германия | 102/128 | Нет риска |
| Murphy et al., 2001 [17] | Ирландия | 40/540 | Нет риска |
| Wramsby et al., 2000 [18] | Швеция | 84/69 | Нет риска |
| Foka et al., 2000 [19] | Греция | 80/100 | Нет риска |
| Holmes et al., 1999 [20] | Англия | 173/67 | Нет риска |
| Kutteh et al., 1999 [21] | США | 50/50 | Нет риска |
| Lissak et al., 1999 [22] | Израиль | 41/18 | Риск повышен |
| Nelen et al., 1997 [23] | Голландия | 185/113 | Риск повышен |
| Основная группа — женщины с выкидышем ранних сроков | | | |
| Малышева О.В. и др., 2007 [24] | Россия | 172/108 | Нет риска |
| Основная группа — женщины с первичным выкидышем (>19 недель) | | | |
| Many et al., 2002 [25] | — | 40/80 | Нет риска |
| Martinelli et al., 2000 [26] | Италия | 67/232 | Нет риска |
| Murphy et al., 2000 [27] | Ирландия | 24/540 | Нет риска |
| Alfirevic et al., 1999 [28] | Израиль | 18/44 | Нет риска |
| Kupferminc et al., 1999 [29] | — | 12/110 | Нет риска |

Выводы

1. У женщин Уральского региона с привычным невынашиванием беременности первого триместра достоверно чаще встречается генотип 66АА полиморфизма *MTRR* 66А>G гена фермента метионин синтазы-редуктазы (OR = 2,44, CL95%:1,06—5,64, p = 0,035).

2. Частоты аллелей полиморфизма *MTRR* 66А>G у женщин Уральского региона отличаются от таковых в европеоидной и монголоидной популяциях (p<0,001). По частотам аллелей полиморфизмов *MTR* 2756 А>G, *MTHFR* 677С>Т и 1298 А>С женщины Уральского наиболее близки к европеоидной популяции.

Выявленная специфическая генотипическая структура генов фолатного цикла женщин Уральского региона подтверждает важность учета популяционной принадлежности индивидов при проведении генетико-эпидемиологических исследований и индивидуального медико-генетического консультирования пациентов по определению риска многофакторных заболеваний.

Список литературы

1. Белоцерковцева ЛД, Буданов ПВ, Давыдов АИ. и др. Не-вынашивание беременности: патогенез, диагностика, лечение. Клини. рук. под ред. А.Н. Стрижакова. — М., 2011. — 72 с.
2. Баранов, ВС, Кузнецова ТВ. Цитогенетика эмбрионального развития: научно-практические аспекты. СПб.: Издательство Н-Л, 2007. — 640 с.
3. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. ВС Баранова. — СПб: Издательство Н-Л. 2009. — 528 с.: ил.
4. Тромбгеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей / Под ред. А.Д. Макария — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. — 1056 с.
5. Животовский ЛА. Популяционная биометрия. — М.: Наука, 1991. — 271 с.
6. <http://hugenavigator.net/>
7. Basco P, Gueant-Rodriguez RM, Anello G et al. Methinine synthase (*MTR*) 2756А>G polymorphism, double heterozygosity methinine synthase 2756 AG/ methinine synthase reductase (*MTRR*) 66 AG, and elevated homocysteinemia are three factors for having a child with Down syndrome. Am. J. Med. Genet. 2003. 121; 3:219-224.

8. Bepalova ON, Baranov VS, Ivashchenko TE et al. A66G polymorphism of methionine synthase reductase (MTRR) gene is associated with spontaneous abortions / Abstracts European human genetics conference. — Nice, France, 2007;1:214.
9. Кучер АН. Роль генетических маркеров и нутриентов в развитии многофакторных заболеваний. Мед. Генетика. 2015;5:8-17.
10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>. (дата обращения — декабрь 2016).
11. Бескоровайная ТС, Гудзенко СВ, Тверская СМ, Поляков А. Ассоциация полиморфных аллелей генов фолатного обмена с привычным невынашиванием беременности. Проблемы репродукции. 2006; 1: 53-60.
12. Машкина ЕВ, Коваленко ВА, Деверянчук Е Г, Шкурят ТП. Ассоциация полиморфных вариантов генов фолатного цикла и интегринов с невынашиванием беременности. Медицинская генетика. 2013;1: 40-45.
13. Беспалова ОН. Генетические факторы риска невынашивания беременности: Автореф. дисс. доктора мед. наук. Санкт — Петербург, 2009.
14. Kumar KS, Govindaiah V, Naushad SE et al. Plasma homocysteine levels correlated to interactions between folate status and methylene tetrahydrofolatereductase gene mutation in women with unexplained recurrent pregnancy loss. J. Obstet Gynaecol. 2003; 23: 55-58.
15. Pihusch R, Buchholz T, Lohse P et al. Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester. Am. J. Reprod. Immunol. 2001; 46:124-131.
16. Murphy RP, Donoghue C, Nallen RJ. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolatereductase polymorphisms in pregnancy. Arterios. cler. Thromb. Vasc. Biol. 2001; 20: 266-270.
17. Wrambsy ML., Sten-Linder M, Bremme K. Primary habitual abortions are associated with high frequency of factor V Leiden mutation. Fertil. Steril. 2000;74: 987-991.
18. Foka ZJ, Lambropoulos AF, Saravelos H et al. Factor V leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolatereductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. Hum. Reprod. 2000; 15: 458-462.
19. Holmes ZR, Regan L, Chilcott I, Cohen H. The C677T MTHFR gene mutation is not predictive of risk for recurrent fetal loss. Br. J. Haematol. 1999; 105: 98-101.
20. Kutteh WH, Park VM, Deitcher SR. Hypercoagulable state mutation analysis in white patients with early first-trimester recurrent pregnancy loss. Fertil. Steril. 1999; 71: 1048-1053.
21. Lissak A, Sharon A, Fruchter O et al. Polymorphism for mutation of cytosine to thymine at location 677 in the methylenetetrahydrofolatereductase gene is associated with recurrent early fetal loss. Am. J. Obstet Gynecol. 1999; 181: 126-130.
22. Nelen WL, Steegers EA, Eskes TK et al. Genetic risk factor for unexplained recurrent early pregnancy loss // Lancet. — 1997. — V. 350. — P. 861.
23. Малышева ОВ, Беспалова ОН, Ивашченко ТЭ, Баранов ВС. Невынашивание беременности и полиморфизм генов системы свертывания крови. Журнал акушерства и женских болезней. 2007;1:21-27.
24. Many A, Elad R, Yaron Y. Third-trimester unexplained intrauterine fetal death is associated with inherited thrombophilia. Obstet Gynecol. 2002; 99: 684-687.
25. Martinelli I, Taioli E, Cetin I et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 1015-1018.
26. Murphy RP, Donoghue C, Nallen RJ. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolatereductase polymorphisms in pregnancy. Arterios. cler. Thromb. Vasc. Biol. 2001; 20:266-270.
27. Alfrevic Z, Mousa HA, Martlew V et al. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. Obstet Gynecol. 2001;97:753-759.
28. Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 9-13.
29. Конева ЛА. Метод MDR для анализа межгенных и ген-средовых взаимодействий // Генетика человека и патология. Актуальные проблемы современной цитогенетики: сборник научных трудов. Томск. 2011;171-178.
30. Пузырев ВП. Феномно-геномные отношения и патогенетика многофакторных заболеваний. Вестн. РАМН. 2011;9:27.