

Самигуллина А.Э., Кушубекова А.К.

КОШ БОЙЛУУЛУКТУ КӨТӨРӨ АЛБООДО ГЕНЕТИКАЛЫК ШЫКТУУЛУКТУН РОЛУ (адабиятка сереп)

Самигуллина А.Э., Кушубекова А.К.

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ (обзор литературы)

A.E. Samigullina, A.K. Kushubekova

THE ROLE OF GENETIC PREDISPOSITION FOR NONCARRYING OF PREGNANCY (literature review)

УДК: 618.3-06:618.333-008.9

Макалада кош бойлуулукту көтөрө албоонун көйгөйлөрү жөнүндө адабий маалыматтардын жалпыланган талдоосу көрсөтүлгөн. Кош бойлуулукту көтөрө албоонун жыштыгынын жана түйүлдүктүн өнүгүшүнүн аномалиясынын өсүшүн эске алуу менен, көйгөйдүн маанилүү чечими болуп мүмкүн болуучу себептерин издөө жана кош бойлуулукту көтөрө албоонун диагностикалык маркерлери чыгат. Кош бойлуулукту көтөрө албоо мультифактордук ооруну түшүндүрөт, жана анын алдыңкы себептери болуп генетикалык фактор чыгат. Фолаттык циклдагы гендердин кош бойлуулукту көтөрө албоого алып келүү процесстерин өнүктүрүүдө ар кандай полиморфизмдин таасирин изилдөө акыркы 50 жыл ичинде жүргүзүлөт. Бирок, жаңы илимий маалыматтар ассоциациялардын диапозонун кеңейтүүдө, жана алынган маалыматтар карама-каршы бойдон калууда. Ошондуктан, кош бойлуулукту көтөрө албоону калыптандырууда фолаттык циклдын гендер-ферменттердин полиморфизминин ролун изилдөө предиктивтик акушерликтин позициялары менен чоң илимий кызыгууну жарат.

Негизги сөздөр: кош бойлуулукту көтөрө албоо, гендер, аллелдер, полиморфизм, мутация, фолаттык цикл, гомоцистеин.

В статье представлен обобщающий анализ литературных данных о проблеме невынашивания беременности. Учитывая рост частоты невынашивания и аномалий развития плода, важным решением проблемы выступает поиск возможных причин и диагностических маркеров невынашивания беременности. Невынашивание беременности представляет собой мультифакториальное заболевание, и одной из ведущих причин которого выступает генетический фактор. Изучение влияния различного полиморфизма генов фолатного цикла на развитие процессов приводящих к невынашиванию беременности проводится в течение последних 50 лет. Однако, новые научные данные расширяют диапазон ассоциаций, но полученные данные все еще остаются противоречивыми. Поэтому изучение роли полиморфизма генов-ферментов фолатного цикла в формировании невынашивания беременности с позиций предиктивного акушерства представляет огромный научный интерес.

Ключевые слова: невынашивание беременности, гены, аллели, полиморфизм, мутация, фолатный цикл, гомоцистеин.

The article presents a generalizing analysis of the literature data on the problem of miscarriage. Given the increasing frequency of miscarriage and fetal abnormalities, an important solution to the problem is the search for possible causes and diagnostic markers of miscarriage. Miscarriage is a multifactorial disease, and one of the leading causes of which is the genetic factor. The study of the influence of various polymorphisms of folate cycle genes on the development of processes leading to miscarriage is carried out over the past 50 years. However, new scientific evidence expands the range of associations, but the data are still controversial. There fore, the study of the role of polymorphism of genes-enzymes of the folate cycle in the formation of miscarriage from the standpoint of predictive obstetrics is of great scientific interest.

Key words: noncarrying of pregnancy, genes, alleles, polymorphism, mutation, folate cycle, homocysteine.

Несмотря на достижения медицины последних лет, проблема невынашивания беременности (НВ) не потеряла своей актуальности. В своей работе Беспалова О.Н. (2007) подчеркивает, что невынашивание беременности следует рассматривать как универсальный, интегрированный ответ организма женщины на любое неблагополучие в состоянии ее здоровья при беременности, развитие плода, действие окружающей среды и многих других факторов [1].

ВОЗ в 2009 году дало определение спонтанному аборт – это прерывание беременности в сроке до 22 недель и/или рождение плода с массой менее 500 г., а для привычного невынашивания беременности характерна потеря трех и более последовательных беременностей [2,7].

Частота невынашивания беременности находится в пределах от 10% до 25% и половину из них составляют преждевременные роды. От 50% до 70% данной патологии приходится на I-й триместр, частота данной патологии во II-м триместре составляет от 18% до 20% и 7%-30% в III-м триместре беременности. Наибольшее количество спонтанных аборт – 81,1% регистрируется в I-м триместре беременности, при этом на срок до 7-8 недель - 38%. Ранний аборт до 5 недель беременности часто остается нераспознанным и на его долю приходится 8% всех потерь бе-

ременности. Кроме того в III-м триместре беременности из-за невынашивания беременности происходит более 50% мертворождений, 70-80% ранней неонатальной смертности и 60-70% детской смертности [1,3].

Причины НБ многообразны, одни из них относятся к предрасполагающим, а другие являются разрешающими. Предрасполагающие вызывают изменения плодного яйца, вследствие чего беременность прерывается, а разрешающие вызывают нарушение связи между организмом беременной женщины и плодным яйцом [4].

Лебедева О.П. (2014) в своей работе отмечает, что генетический фактор выступает одной из ведущих причин невынашивания беременности на ранних сроках беременности. Последние пятьдесят лет в зарубежной литературе рассматривались генетические причины невынашивания беременности только на уровне хромосомных аномалий, когда происходят количественные или структурные нарушения кариотипа у одного или обоих супругов, а также их абортального материала. Однако генетика как наука продолжает развиваться, и появляются новые научные исследования, в которых находят применение совершенно новые высокие технологии, внедряются молекулярные методы обследования и диагностики в которых «генетика невынашивания беременности» расширяет свои границы [5,22].

Среди важнейших задач современного акушерства все еще остается очень актуальным поиск возможных причин и диагностических маркеров невынашивания беременности. Огромная значимость проблемы невынашивания беременности заключается в высоком уровне частоты встречаемости внутриутробной гибели плода и/или аномалии развития и, к сожалению, отсутствия снижения данной патологии [6].

Важную и неоспоримую значимость имеет выявление носительства полиморфных и мутационных вариантов генов, а профилактика и своевременная коррекция патологических проявлений мутантных генов обеспечивает нормальное течение беременности. Кроме того при оценке рисков по данным зарубежных авторов огромное значение имеет не только анализ влияния отдельных аллелей полиморфных генов, но и необходимо детально подходить к изучению их комбинаций, так как именно комбинация в свою очередь формирует генетическую предрасположенность организма женщины к невынашиванию беременности [7].

Научная литература последних лет накопила опыт многочисленных исследований и данных клинических исследований, позволяющих выделить дефицит фолиевой кислоты, повышенный уровень гомоцистеина и полиморфизмы аллелей генов фолатного цикла, отдельной группой причин, которые потенцируют развитие разнообразной акушерской патологии. Именно поэтому остаются интересными научные исследования посвященные выявлению аномальных уровней гомоцистеина и, конечно же, носительство

полиморфных вариантов генов, у женщин с неблагоприятным исходом беременности [8].

Невынашивание беременности конечно же относится к мультифакторным заболеваниям и определяется как результат взаимного воздействия мутантных и функционально измененных аллелей различных вариантов генов при изменяющихся агрессивных факторов риска внутренней и внешней среды [9].

Мультифакторные заболевания отличаются тем, что одновременно воздействие на организм происходит группой патологических и нормальных аллелей генов и вмешательство неблагоприятных условий окружающей среды, что и приводит к развитию различной патологии. Поэтому такие гены и были названы генами «предрасположенности». Однако до настоящего времени все еще изучение и анализ мультифакторных заболеваний с позиции рассмотрения влияния полиморфизма генов на возникающую патологию остается трудной задачей [10].

При этом в литературных данных последних лет акцент уделяется тому, что гены «предрасположенности» конечно же, определяют высокую вероятность развития различной акушерской патологии, но не всегда они передаются последующему потомству [1].

Из этого следует, что исследования посвященные изучению взаимосвязи различных функций организма с полиморфизмом аллелей различных генов имеют огромное медико-социальное значение, а полученные авторами результаты лягут в основу прогнозирования различных клинических осложнений для каждого отдельно взятого полиморфизма генов [11].

Андрианова М.Ю. (2014) подчеркивает, что в последние десять лет изучается группа генов участвующих в метаболизме фолиевой кислоты и витамина В12. Из полученных авторами данных становится понятным, что для превращения избытка гомоцистеина в метионин необходимы высокие концентрации активной формы фолиевой кислоты. Но еще важнее содержание необходимого по объему количества витаминов, которые являются ко-факторами ферментов метаболических путей метионина, таких как: фолиевая кислота, пиридоксин, цианокобаламин и рибофлавин [12].

Фолатный цикл – это сложный каскадный процесс, в котором задействовано множество различных ферментов. Основные ферменты, обеспечивающие превращение фолиевой кислоты на различных этапах всего цикла - MTHFR, MTRR, MTR и TC и литературные данные подчеркивают важную роль этих ферментов в поддержании нормального уровня гомоцистеина, а при снижении их активности происходит накопление и избыток гомоцистеина в организме [1,13].

Патологический уровень гомоцистеина негативно сказывается на процесс гестации и этапы развитие плода, следует подчеркнуть наиболее важные проявления гипергомоцистеинемии. Первым из них является повреждающее действие гомоцистеина на эндоте-

лий сосудов, что в свою очередь стимулирует тромбообразование и приводит к развитию целой цепочки осложнений беременности, начиная с нарушения плацентации и расстройства фетоплацентарного кровообращения до невынашивания беременности и бесплодия. Во-вторых, гипергомоцистеинемия в более поздние сроки беременности является причиной плацентарной недостаточности, что приводит к хронической гипоксии и задержки внутриутробного развития плода [1].

Подчеркивая огромную роль и важность фолиевой кислоты в метаболизме нуклеиновых кислот, в процессах пролиферации и дифференциации быстро делящихся клеток эмбриона, следует отметить, что нарушения в фолатном цикле крайне опасны [3].

Наследственная генетическая предрасположенность к полиморфизму аллелей патологических вариантов генов является важным фактором риска увеличивающим содержание гомоцистеина в крови. В настоящее время изучаются полиморфизмы генов MTHFR, MTRR, MTR. Так как продукты этих генов (ферменты) участвуют в одном каскаде метаболизма. Научные работы исследователей подтверждают риск развития репродуктивной патологии при повышенном уровне гомоцистеина если обнаруживаются полиморфные аллели в нескольких генах фолатного цикла. Различные комбинации полиморфизма генов MTHFR, MTRR, MTR исследуется с целью доказать ассоциацию возможного развития акушерской патологии [6].

Трифонова Е.А. (2009) в своей работе подчеркивает, что полиморфизм гена MTHFR C/T в литературе последних лет изучен наиболее полно. Аллель С677Т расценивается как результат точечной мутации, в результате которой аланин заменяется на валин. При этом нормальный аллель – это аллель С, а мутантный аллель – Т. Термолабильный вариант 677Т является детерминантой развития нарушений обмена в фолатном цикле и результатом становится повышение уровня гомоцистеина, что приводит к развитию тромбофилии [1,11].

В последних работах ученых по всему миру подчеркивается, что наличие полиморфного аллеля - Т гена MTHFR является высоким фактором риска, который от 4-х до 10-ти раз увеличивает риск привычного невынашивания. Более того, в исследовании последних лет рассматривалась ассоциация полиморфного аллеля - С/Т гена MTHFR даже с одним спонтанным выкидышем раннего срока беременности. Но несмотря на наличие научных работ, рассматривающих влияние полиморфизма С/Т гена MTHFR на развитие невынашивания беременности, однозначного ответа о возможной такой ассоциации нет [1].

Еще один часто изучаемый полиморфизм гена MTHFR - A1298C. При обследовании женщин с привычным невынашиванием в раннем сроке беременности была установлена часто встречающаяся комбинация полиморфизма аллелей А/С и С/С гена MTHFR.

Но при этом ученые отмечают, что одномоментное присутствие двух вариантов полиморфных аллелей гена MTHFR на одной хромосоме не выявлено, что, по-видимому, доказывает независимое возникновение патологии аллелей С677Т и А1298С. Более того существует мнение, что наличие сразу двух замен аллелей в гене MTHFR существующих в одной хромосоме смертельно [11].

Аллельный полиморфизм гена MTRR - А66G, так же изучается довольно часто и получены результаты подтверждающие, что высока вероятность данного полиморфизма с развитием привычного невынашивания и врожденными аномалиями развития плода, такими как: spina bifida и синдром Дауна [14].

Так же привычный выкидыш в исследованиях зарубежных авторов связывают с наличием полиморфизма аллелей двух генов MTRR А66G и MTR А2756G. Engel S. M. et al. в 2013 году в своей работе доказал взаимосвязь у женщин между ростом частоты полиморфизма аллелей 66А гена MTRR и 2756G гена MTR и преждевременными родами [15].

Открытия последних лет позволяют предположить, что важнейшим генетическим фактором многих мультифакториальных состояний является полиморфизм генов, приводящий к тяжелой акушерской патологии. Рассматривалась взаимосвязь генетической предрасположенности с невынашиванием беременности, гестозом, плацентарной недостаточностью, задержкой внутриутробного развития плода. Беспалова О.Н. в 2007 году пришла к заключению, что на фенотипическом уровне наличие генетических факторов риска зачастую формирует не благоприятный гиперкоагуляционный фон, повышает концентрацию токсичных продуктов, вызывает иммунологическую активность и патологию эндотелиальных клеток, приводит к гормональной недостаточности [1,16].

Однако, следует учитывать, что изменения на генном уровне, проявляющиеся полиморфизмом, создают только необходимые предпосылки для развития мультифакториальной патологии, но учитывая компенсаторные возможности организма, данные изменения требуют прямого их подтверждения на биохимическом уровне. В организме женщины существует сложная система гемостаза, обладающая адаптивными свойствами. При возможном сочетании неполноценных ослабленных аллелей с неблагоприятным воздействием факторов внешней среды полиморфизмы могут сыграть важную роль в формировании патологии гестационного процесса и формировании нарушений эмбрионального развития [17].

Поэтому исследования, посвященные ранней до-симптоматической диагностике нарушений гестации, позволят разработать профилактически направленную терапию и не дать болезни проявиться. Особенно это актуально для женщин с генетической предрасположенностью [1].

Блинецкая С.Л. (2013) в своей работе подчеркивает, что невынашивание беременности по своей медико-социальной значимости остается наиболее актуальной проблемой акушерства. Благодаря развитию и успехам медико-биологических наук и генетики многие вопросы невынашивания беременности достаточно часто и подробно освещаются, хотя и требуют дальнейших исследований. В работах последних лет зарубежных ученых активно изучаются вопросы влияния наследственных дефектов в виде полиморфизма аллелей генов системы гемостаз на реализацию репродуктивной функции женщин с невынашиванием беременности.

Достаточно подробно освещены вопросы дефицита антитромбина – III и протеинов С и S (Макацария А.Д. и соавт., 2006). Вместе с тем остается недостаточно изученным возможное влияние других полиморфизмов генов [18].

Современная терминология относит мутацию к генному полиморфизму, который заключается в альтернативных вариантах гена (обычно мутантного и нормального). Понятие «генный полиморфизм» обычно относится к нейтральным мутациям, не приводящим к заметным нарушениям функции гена, а к «мутациям» как правило, относятся изменения, которые приводят к выраженному нарушению работы гена. В литературе последних лет полиморфизм генов MTHFR, MTR, MTRR называют мутацией, что, видимо, связано с общеизвестными данными об их высоком риске возможных осложнений [19].

В связи с вышеизложенным, изучение роли возможных полиморфизмов генов фолатного цикла, наиболее часто встречающихся при невынашивании беременности, а также влияние их на становление и течение гестации, развитие различных осложнений, и качество жизни в целом - является актуальной акушерской проблемой [18].

По данным Коха Н.В. (2015) следует особое внимание в генетике мультифакториальных заболеваний уделять именно фолатному циклу – это цикл ферментативных взаимопревращений производных фолиевой кислоты, который затрагивает базовые пути метаболизма клетки. Основная функция цикла преобразование фолатов состоит в донорстве одноуглеродных фрагментов, продукты фолатного цикла используются для таких клеточных процессов, как восстановление метионина, биосинтез пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, метилирование ДНК. В фолатном цикле участвуют более десятка ферментов, основными из которых являются MTHFR, MTR, MTRR. Для генов, кодирующих данные ферменты, описаны значимые полиморфные варианты, которые приводят к изменению активности ферментов [20].

Особую и высокую потребность в фолатах испытывают активно делящиеся клетки развивающегося эмбриона, поэтому недостаток фолатов может потенцировать различную патологию. Учитывая, что во время гестации нормальный обмен в фолатном цикле

позволяет избежать формирования факторов рисков со стороны плацентации, что в свою очередь нивелирует риски для нормального развития плода [21].

Изучаемые полиморфные варианты аллельных генов фолатного цикла приводят к снижению активности производимых им ферментов. Именно поэтому выявление вариантов полиморфизма генов фолатного цикла, позволяет подобрать индивидуально витамины и микроэлементы для каждой женщины в отдельности и прогнозировать и нивелировать осложнения беременности и родов. Метионин-синтаза – MTR – реметилюет гомоцистеин с помощью витамина B12 и производного фолиевой кислоты, при этом образуется метионин, а сам фермент MTR переходит в неактивную форму. Для восстановления работы MTR необходим фермент метионин-синтазредуктаза (MTRR). Полиморфизмы этих генов приводят к снижению активности восстановления метионина из гомоцистеина, что усиливается при дефиците витамина B12. Донором метильной группы для данной реакции служит 5-метил-тетрагидрофолат – активная форма фолиевой кислоты, для образования которой необходимы фермент метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) и витамин B2. Соответственно, наличие мутации этого гена – фактор риска повышения уровня гомоцистеина и снижения уровня фолатов в крови. Поэтому очень важно врачу при обследовании женщин на выявление генетических причин невынашивания помнить, что выявленные полиморфизмы аллелей генов фолатного цикла не являются диагностическими, а лишь с достаточной достоверностью могут быть факторами риска развития патологии. И очень важно в своей работе помнить, что фолатный цикл имеет огромную значимость в жизненных процессах клетки [20].

Не смотря на повышенный научный интерес к генетике невынашивания, следует отметить, что полученные данные опровергаются с течением времени и все еще остаются противоречивыми. Но учитывая огромную важность фолатного цикла при беременности актуальным направлением для науки остается вопрос изучения воздействия генетических причин развития различной акушерской патологии и разработка мероприятий направленных на пересмотр рациона питания и обогащения диеты фолатами и витаминами группы B, что по данным исследований станет адекватной профилактикой и прогнозированием рисков [20].

В заключении следует отметить, что изучение роли полиморфизмов генов и ферментов фолатного цикла в формировании невынашивания беременности с позиций предиктивного акушерства представляет огромный научный интерес. Учитывая полную неизученность данного вопроса в Кыргызской Республике, исследования посвященные профилактике и прогнозированию невынашивания беременности позволят снизить риски и индивидуализировать ведение беременных высокого риска.

Литература:

1. Беспалова О.Н. Генетика невынашивания [Текст] / О.Н. Беспалова / Журнал акушерства и женских болезней. - М. - 2007. - том LVI. - Вып. 1. - С. 82-95.
2. Профилактика невынашивания и преждевременных родов в современном мире. Резолюция Экспертного совета в рамках 16-го Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека. М. Status Praesens, 2015. - 4 с.
3. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины [Текст] / Под ред. В.С. Баранова / Изд-во Н-Л. - СПб. - 2009. - 528 с.
4. Невзорова И.А. Клиническая значимость клеточных маркеров эндотелиальной дисфункции при отслойке хориона у женщин с ранними репродуктивными потерями [Текст] / И.А. Невзорова / Дисс. канд. мед.наук. - Иркутск. - 2015. - 117с.
5. Лебедева О.П. Невынашивание беременности как проблема иммунного конфликта [Текст] / О.П. Лебедева, О.Н. Ивашова, С.П. Пахомов, П.В. Калуцкий, Н.В. Сухих / Проблемы репродукции. - М. - 2014. - №6. - С. 88-91.
6. Туркоглу А.С. Анализ причин антенатальной гибели плода, профилактика, перспективы [Текст] / А.С. Туркоглу, Ж.Е. Серкебаева, С.М. Досымбетова / Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2015. - С. 1-3.
7. Седляр Н.Г. Роль генетических факторов в предрасположенности к НБ [Текст] / Н.Г. Седляр / Молекулярная и прикладная генетика. - М. - 2016. - Т. 20. - С. 88-95.
8. Дервянчук Е.Г. Биохимические и генетические критерии фолатного метаболизма и нарушения эмбриогенеза человека [Текст] / Е.Г. Дервянчук, Е.В. Машкина, К.А. Коваленко / Современные проблемы науки и образования. - 2011. - №4.
9. Полтанова А.А. Функциональные различия генетически детерминированных вариантов системы детоксикации к сенобиотиков в формировании осложнений гестационного процесса [Текст] / А.А. Полтанова, Л.А. Агаркова, И.Ю. Бухарина / Современные проблемы науки и образования. - 2013. - №6.
10. Малышева О. В. Невынашивание беременности и полиморфизм генов системы свертывания крови [Текст] / О.В. Малышева, О.Н. Беспалова, Т.Э. Иващенко / Журнал акушерства и женских болезней. - М., 2007. - том LVI. - Вып. 1. - С. 21-27.
11. Трифонова Е.А. Генетическое разнообразие и структура наплотипов локуса MTHFR в Якутской популяции [Текст] / Е.А. Трифонова, М.Г. Спиридонова, Н.Р. Максимова / Якутский медицинский журнал, 2009. - №2(26). - С. 40-42.
12. Андрианова М.Ю. Патогенетическое и клиническое обоснование комплексной профилактики гипергомоцистеинемии [Текст] / М.Ю. Андрианова, Е.В. Ройтман, А.М. Исаева // Архив внутренней медицины. - 2014. - №4 (18). - С. 32-37.
13. Снежицкий В.А. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии. Монография [Текст] / В.А. Снежицкий, В.М. Пырочкина с соавт. // Гродно. - ГрГМУ. - 2011. - 292 с.
14. Засухина Г.Д. Полиморфизмы генов и поражение внутренних органов у детей с синдромом Дауна [Текст] / Г.Д. Засухина, Л.А. Курбатова, Ж.М. Шагилова / Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2012. - №3. - С. 71-73.
15. Шуматова Т.А. Полиморфизм генов фолатного цикла и эндогенные пептиды у детей с аллергией к белкам коровьего молока [Текст] / Т.А. Шуматова, Н.Г. Приходченко, Е.С. Зернова с соавт. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2016. - №6. - С. 113-118.
16. Муратова А.Ю. Биохимические и генетические основы патогенеза тромбофилии у беременных женщин и влияние на систему гемостаза новорожденных [Текст] / А.Ю. Муратова / Дисс. докт. мед. наук. - Ставрополь, 2017. - 332 с.
17. Ни А.Н. Патогенетические аспекты нарушения обмена фолиевой кислоты при задержке внутриутробного развития плода [Текст] / А.Н. Ни, Т.Ю. Фадеева, Т.Г. Васильева с соавт. / Современные проблемы науки и образования. - 2016. - №2.
18. Блинецкая С.Л. Основные наследственные тромбофилии и их роль при привычном невынашивании беременности [Текст] / С.Л. Блинецкая / АГ-инфо. - 2013. - №1. С. 16-21.
19. Киселева А.Н. Ассоциация полиморфизма генов F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1, MTHFR, MTR, MTRR с нарушениями репродуктивной функции у женщин [Текст] / А.Н. Киселева, Е.В. Бутина, Г.А. Зайцева с соавт. / Вятский медицинский вестник. - 2017. - №2(54). - С. 24-29.
20. Кох Н.В. Фолатный цикл: обзор и практические рекомендации по интерпретации генетических тестов [Текст] / Н.В. Кох, А.А. Слепухина, Г.И. Лифшиц / Медицинская генетика. - 2015. - №11. - С. 3-8.
21. Александрова Н.В. Акушерские осложнения при беременности высокого риска, возможности прогнозирования [Текст] / Вестник РУДН, серия Медицина. Акушерство и гинекология. - 2012. - №5. - С. 104-108.
22. Макаров О. Роль полиморфизма генов детоксикации ксенобиотиков при лекарственной терапии угрожающего выкидыша [Текст] / Врач. - 2016. - №5. - С. 60-61.

Рецензент: к.м.н. Кармышев А.О.