

Репродуктивні розлади, асоційовані з генетично зумовленою схильністю до гіперкоагуляції

М.П. Веропотвелян¹, Ю.С. Погулай¹, С.В. Клименко², С.Б. Арбузова³

¹ОКЗ «Міжобласний центр медичної генетики і пренатальної діагностики», м. Кривий Ріг

²Інститут експериментальної радіології Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», м. Київ

³Донецький спеціалізований центр медичної генетики та пренатальної діагностики, м. Маріуполь

Проведено дослідження з визначення одонуклеотидних замінів в генах, що асоціюються зі схильністю до патологічного тромбоутворення та порушення обміну фолатів (FGB G455A, FII G20210A, FV 1691A, PAI-1 5G/4G, MTHFR C677T, MTR A2756G) в групах жінок з епізодами раннього переривання вагітності (n=781) та серед жінок, що мали в анамнезі один або декілька епізодів відшарування хоріона/плаценти, мертворождення або антенатальної загибелі плода (n=59).

Аналіз результатів дослідження свідчить, що частота генотипу FII G/A в групах з раннім невиношуванням вагітності в 4 рази вище, ніж загальнопопуляційна частота мутації G20210A FII (5,8% проти 1,4%; p<0,05); частота генотипу G/A FV в групах з невиношуванням в 2,2 разу нижче, ніж поширеність цієї мутації в популяції; комбінація гетерозиготних генотипів C/T 677 MTHFR + A/G 2756 MTR в 2,98 разу частіше зустрічається в групі жінок з декількома епізодами раннього переривання вагітності (20,56% проти 6,9%; p<0,01); генотип FGB A/A 455 в 4,66 разу частіше зустрічається при відшаруванні хоріона/плаценти (77,78% проти 21,7%; p<0,01); асоціативних зв'язків з самовільним перериванням вагітності і поліморфним варіантом гена PAI-1 знайти не вдалося.

Ключові слова: спадкова тромбофілія, невиношування вагітності, відшарування плаценти.

За результатами досліджень останніх років частота раннього спонтанного переривання вагітності досягає 31% [1], при цьому питома вага переривання вагітності на доклінічному етапі складає 22%.

Відзначено, що клінічно запроTOCOLьовані лише 10–12% втрат вагітностей. Найбільш часто клінічно підтвержені втрати плода відбуваються до 8 тиж вагітності. Після 8 тиж вагітності більша частина випадків невиношування відбувається в наступні 2 міс (частота невиношування після 16 тиж складає близько 1%).

Відзначають два основних фактора прогнозування невиношування вагітності: вік жінки та попередній репродуктивний анамнез [1]. Так, у жінок, що не мали викиднів та не народжували, а також у тих, хто народжував один раз, ризик втратити вагітність складає 5%; а у жінок, що мали більше ніж одні пологи в анамнезі, – 4%. При цьому показник ризику невиношування вагітності підвищується до 30% у жінок з 3 і більше випадками мимовільного переривання вагітності [1, 2]. Ризики рецидиву підвищуються зі збільшенням віку матері, у жінок, що па-

лять та споживають алкоголь та в тих, які працюють зі шкідливими хімічними агентами [3].

Серед інших факторів (хромосомні аномалії ембріона, анатомічні дефекти, недостатність лютеїнової фази, захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет, інфекції тощо) в останні 20 років XX століття одним із факторів ризику невиношування вагітності виділяють спадкову тромбофілію (материнський статус гіперкоагуляції). Серед головних факторів було виділено мутації FII, FV-факторів згортання крові та гена фолатного обміну MTHFR. У перших дослідженнях відзначена роль наведених вище факторів для II триместру вагітності [4] і проведено мета-аналіз 31 дослідження виявив асоціацію з повторними мимовільними викиднями до 13 тиж вагітності для мутацій FII та FV-факторів згортання крові та не підтвердив її для поліморфізму C677T MTHFR [5].

Подальші дослідження [6] виявили асоціацію мутації гена протромбіну (FII) та проакцелерину (FV) з ризиком повторних репродуктивних втрат (2 і більше) у I триместрі та спорадичними втратами в II триместрі [7]. При цьому встановлена менша асоціація зі спадковими факторами тромбофілії при репродуктивних втратах до 10 тиж вагітності (табл. 1).

За даними досліджень I. Creer [8], поширеність основних факторів спадкової тромбофілії в європейських популяціях складає до 15%.

Відносно інших факторів тромбофілії, що в останні роки теж інтенсивно вивчаються (PAI-1 4G/5G 675; FGB 455G > A, GP3A 1565T > C тощо), на даний момент всі дані досить суперечливі.

Таким чином, попри велику кількість проведених досліджень до цього часу ризик репродуктивних розладів, асоційованих з наявністю мутацій/поліморфізмів генів системи гемостазу, остаточно не визначено.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для обстеження було відібрано чотири групи пацієнток, що звернулися для консультації та обстеження до нашого центру.

Група I – жінки, що мали один або декілька епізодів раннього переривання вагітності після процедури екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) (n=60), середній вік склав 32±2 роки.

Група II – жінки, що мали один епізод раннього переривання вагітності (в термінах від 5 до 11 тиж) (n=351), середній вік жінок 30±2 роки.

Група III – жінки, що мали два і більше епізоди раннього

Таблиця 1

Ефект мутацій генів системи гемостазу

№	Назва	Ген	Мутації	Можливі порушення
I	Фібриноген	FGB	G455A	Підвищує рівень продукції фібриногену, ризик тромбоутворення
II	Протромбін	FII	G20210A	Підвищення в півтора-два рази кількості хімічно нормального протромбіну, ризик тромбоутворення
III	Проакцелерин	FV	G1691A І ще 5 мутацій	Резистентність активної форми фактора V до розщеплення, розвиток гіперкоагуляції

Розподіл частот генотипів C677T MTHFR, A2756G MTR при невиношуванні вагітності серед жінок Центрального та Південно-Східного регіонів України

Група	MTHFR C/C 677	MTHFR C/T 677	MTHFR T/T 677	MTR A/A 2756	MTR A/G 2756	MTR G/G 2756
I	29,3%	58,62%	12,08%	-	-	-
II	38,1%	52,5%	9,4%	69,34%	26,28%	4,38%
III	37,05%	51,14%	11,81%	59,13%	35,65%	5,22%
Контроль	52,7%	35,7%	11,6%	72,32%	24,11%	3,57%

Таблиця 3

Комбінація генотипів C677T MTHFR/ A2756G MTR в групі жінок з НБ

Комбінація генотипів	II група	III група	Контроль
C/C+A/A	30,40%	20,56%	33,04%
C/T+A/A	40,80%	33,87%	31,30%
T/T+A/A	3,20%	4,03%	7,80%
C/T+A/G	11,20%	20,56%	6,90%
T/T+G/G	-	0,41%	-
C/C+G/G	0,04%	2,02%	3,53%
C/C+A/G	9,60%	13,31%	13,91%
T/T+A/G	-	2,42%	3,53%
C/T+G/G	0,80%	2,82%	-

спонтанного переривання вагітності (n=370), середній вік склав 32±2 роки.

Група IV – жінки, що мали в анамнезі один або декілька епізодів відшарування плаценти (кінець II та III триместр вагітності), мертвонародження або антенатальної загибелі плода (n=59), середній вік жінок 28±2 роки.

Загальнопопуляційні дані за частотами мутацій генів MTHFR C677T, MTR A2756G, FII G20210A, FV G1691A, PAI-1 4G/5G взяті за даними Інституту спадкової патології НАМН України (м. Львів) [9] та за даними європейських методичних рекомендацій з тестування на спадкові фактори тромбозів [10, 11]. Етнічний склад обстеженої групи в цілому близький до таких по Західному регіону (в обстежуваному нами регіоні від 80% до 93% населення складають українці, росіяни від 5,4% до 17%, інші – 1%; у Західному регіоні цей показник складає 94–97%, 3,6–1,9%, 2% відповідно). Загальнопопуляційна частота мутантного алеля A за G455A FGB прийнята за 21,7% (за результатами з різних регіонів Європи) [10, 11].

Додатково нами перевірено частоту поліморфізму зазначених генів в обстежуваному регіоні (Дніпропетровська, Запорізька області). Нами було проведено дослідження рандомізованої вибірки фенотипово здорових новонароджених (n=112), що пройшли неонатальний скринінг на поширені спадкові хвороби. Розподіл генотипів виявився подібним до групи дорослого населення Західного регіону.

У групах пацієнток було проведено дослідження з визначення одонуклеотидних замін у генах, що асоціюються зі схильністю до патологічного тромбоутворення та порушення обміну фолатів (FGB G455A, FII G20210A, FV 1691A, PAI-1 5G/4G, MTHFR C677T, MTR A2756G).

Вивчення комбінації генотипів за поліморфними варіантами генів фолатного обміну було проведено у 125 осіб з групи II та у 248 осіб з групи III.

Дослідження проводили методами алей-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та рестрикційного аналізу з детекцією шляхом електрофорезу в 2% агарозному гелі.

Статистичну достовірність відмінності вибірок визначали методом кутового перетворення Фішера. Асоціацію певних генотипів з ризиком розвитку патологічного стану оцінювали за допомогою розрахунку відношення шансів (OR) при 95% довірчому інтервалі.

Аналіз розподілу генотипів генів системи згортання крові FII, FV показав, що частота генотипу FII G/A в групі ЕКЗ складала 6,7%, в групі з одним спонтанним аборт (СА) – 6,55%, в групі з декількома СА/завмерлими вагітностями – 5,14% і в групі з відшаруванням плаценти та антенатальною загибеллю плода – 8,47%. Отримані дані свідчать, що кількість мимовільних абортів і термін манифестації розладів не впливає на розподіл генотипів за мутацією FII G/A.

Частота генотипу FII G/A в II–III групах з раннім невиношуванням вагітності складала 5,8%, що є в 4 рази вище, ніж загальнопопуляційна частота мутації G20210A FII у Західному регіоні (1,4%) [9] та європейських популяціях (1–2%) [10, 11].

Частота гетерозиготного носійства мутації гена проакцелерину (FV) складає: в групі ЕКЗ – 3,3%; в групі II (з одним епізодом СА) – 1,72%; в групі III (зі звичним невиношуванням вагітності) – 2,15% і в групі IV – 8,47%. Достовірних відмінностей за частотою мутації гена FV в групах I, II, III не виявлено, тоді як в IV групі генотип G/A FV зустрічається частіше в 4,92 разу (8,47% в IV групі проти середнього значення 1,95% в II, III групах; p<0,001). При цьому ризик розвитку відшарування плаценти/антенатальну загибель плода чи мертвонародження підвищений в 2,4 разу за наявності генотипу G/A 1691 FV.

У той самий час середня частота генотипу G/A FV в групах з невиношуванням складала 1,95%, що в 2,2 разу нижче, ніж популяційна частота цієї мутації в Західному регіоні України (4,3%) та в 2,6–3,6 разу нижче відносно частоти лейденської мутації в європейській популяції (5–7%). А в IV групі жінок (відшарування плаценти/мертвонародження) генотип G/A FV в 1,97 разу зустрічається частіше, ніж у контрольній групі (в популяції Західного регіону та серед новонароджених Дніпропетровської та Запорізької областей).

Розподіл генотипів за поліморфізмами генів фолатного обміну представлено в табл. 2.

Після аналізу отриманих даних було виявлено, що алей T за C677T MTHFR 1,5 разу частіше зустрічається в групі (70,7% проти 47,3%; p<0,01) жінок з ЕКЗ (I група) в порівнянні з контрольною групою. При цьому ризик передчасного переривання вагітності після процедури ЕКЗ підвищений в 2,7 разу (OR=2,69) за наявності алеля T за поліморфізмом C677T MTHFR.

Ризик мати повторні переривання вагітності в 1,8 разу підвищений за наявності алеля G A2756G MTR (OR=1,806). При цьому частка алеля G в 1,48 разу вище в групі з декількома СА проти контрольної групи (40,87% проти 27,68%; $p<0,05$).

При вивченні комбінації генотипів генів фолатного обміну C677T MTHFR та A2756G MTR (табл. 2, малюнок) було виявлено, що комбінація гетерозиготних генотипів C/T 677 MTHFR + A/G 2756 MTR в 2,98 разу частіше зустрічається в групі жінок з декількома епізодами раннього переривання вагітності (20,56% проти 6,9%; $p<0,01$). При цьому ризик повторного переривання вагітності в 3,5 разу вищий за наявності двох гетерозиготних генотипів за системою генів фолатного обміну (OR=3,463).

Також було визначено, що наявність хоча б одного мутантного алеля при визначенні поліморфізмів генів C677T MTHFR та A2756G MTR підвищує ризик повторних СА майже в 2 рази (OR=1,9) (частота зустрічальності мутантних алелей генів фолатного обміну при звичному невиношуванні вагітності на 12,5% вище в порівнянні з контрольною групою (79,44% проти 66,96% відповідно; $p<0,05$).

Аналіз однонуклеотидної заміни G455A гена FGB в II та III групах (невиношування вагітності з природним зачаттям) показав відсутність відмінностей частот генотипів в II та III групах (середні значення частот G/G, G/A, A/A були наступними: 58,73%, 31,74%, 9,53%).

Аналіз за цим самим параметром IV групи (з відшаруванням плаценти, антенатальною загибеллю плода та мертвнонародженнями) показав, що генотип FGB A/A 455 достовірно в 4,66 разу частіше зустрічається при відшаруванні плаценти в порівнянні з групами з невиношуванням вагітності. А частота алеля A (генотипи G/A+A/A) в 3,6 разу частіше зустрічається в порівнянні з загальнопопуляційною частотою в європейських країнах (77,78% проти 21,7%) [10].

При цьому ризик відшарування плаценти наприкінці II та III триместру підвищений в 7,6 разу (OR=7,6) у випадку наявності генотипу A/A 455 FGB в порівнянні з групою з невиношуванням вагітності в I триместрі та в 12,7 разу більший (OR=12,697) в порівнянні з загальнопопуляційними даними.

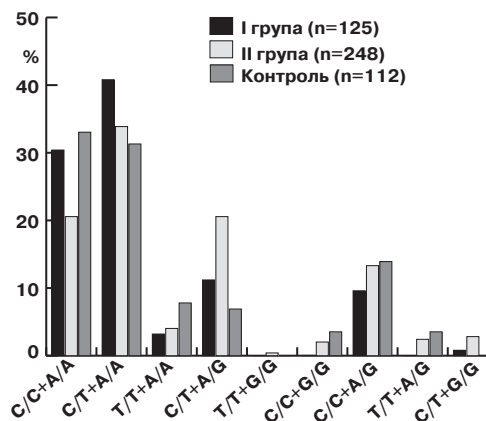
Особливістю IV групи є комбінація патологічних генотипів у значній частині випадків (53%). А саме: мутації FII та T/T MTHFR; FGB G/A + FV G/A, FGB G/A+T/T MTHFR, FGB G/A+FV G/A. В одному випадку при комбінації генотипів FGB A/A + FV G/A у пацієнтки відбувся інфаркт плаценти на 35 тиж вагітності.

Розподіл генотипів за геном PAI-1 (5G/5G, 5G/4G, 4G/4G) в II та III групах був наступний: 51,20%, 38,66%, 10,14% та 48,80%, 42,30%, 8,90% відповідно. Жодних асоціативних зв'язків з мимовільним перериванням вагітності не встановлено.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати свідчать, що фактором ризику раннього спонтанного переривання вагітності є мутація гена протромбіну (G20210A FII), що підтверджується чотирикратним підвищенням її частоти в субпопуляції жінок Центрального та Південно-Східного регіонів України, що мали один або декілька епізодів невиношування вагітності, з зачаттям природним шляхом та за допомогою допоміжних репродуктивних технологій. Ураховуючи, що група ЕКЗ є групою підвищеного ризику невиношування вагітності, молекулярно-генетичні дослідження мають особливе значення, оскільки допомагають диференціювати ранні репродуктивні втрати, пов'язані безпосередньо з процедурою.

На цю користь свідчить також зниження відносно загальнопопуляційної частоти мутації FV, оскільки, за свідченням деяких дослідників [4], ця генетична особливість характерна для патології вагітності II та III триместрів. Підтвердженням цих висновків слугують і наші власні дані, що засвідчують майже п'ятикратне підвищення частоти мутації проакцелерину в групі



Комбінація генотипів C677T MTHFR/ A2756G MTR в групі жінок з НБ

пацієнток, що в анамнезі мали антенатальну загибель плода, мертвнонародження та відшарування плаценти, в порівнянні з групою раннього невиношування вагітності та двократно в порівнянні з загальнопопуляційною частотою.

Підвищена схильність до невиношування вагітності за наявності одночасного носійства мутантних алелів двох генів системи обміну фолатів теж можливо пояснити, оскільки при цьому порушується відразу дві ланки фолатного циклу. З одного боку, виникає дефіцит активних форм фолатів (а саме 5-метилентетрагідрофолату), що залежить від функціональних особливостей продукту гена MTHFR, а з іншого виникає дефект перетворення гомоцистеїну на метіонін у зв'язку з порушенням роботи продукту гена MTR. Ці дві ланки є ключовими для підвищення рівня гомоцистеїну, що має виражений тромбофілічний та ембріотоксичний ефект. Крім того, безпосередньо сам дефіцит активних форм фолатів та метіоніну, як відомо, має негативний вплив як на гаметогенез, так і на ембріогенез [12–14].

У роботах деяких дослідників [15] визначено, що частою причиною відшарування плаценти є афібриногенемія, яка може бути спричинена генетичним дефектом гена FGG, що клінічно підтверджується зниженням рівня фібриногену при II та III стадіях відшарування плаценти. Однак можливо зробити і інше припущення. Так, ефект мутації G455A FGB, що за класичною схемою коагуляції є фактором ризику підвищеного тромбоутворення за рахунок гіперфібриногенемії, може запускати процес, аналогічний ДВС-синдрому (коли стан гіперфібриногенемії переходить в стан гіпофібриногенемії), а клінічно ми можемо це перевірити лише на стадії вже запущеного патологічного механізму, що не дозволяє визначити та відкоригувати першопричину.

ВИСНОВКИ

На основі отриманих результатів нам вдалося визначити ризики репродуктивних розладів за наявності основних мутацій/поліморфізмів генів системи гемостазу.

1. Фактором ризику раннього спонтанного переривання вагітності може бути мутація гена протромбіну (G20210A FII).
2. Комбінація генотипів C/T MTHFR+A2756G MTR підвищує ризик виникнення звичного невиношування вагітності в 3,5 разу.
3. Генотип FGB A/A 455 (гомозигота за мутантним алелем) підвищує ризик відшарування плаценти на пізніх термінах вагітності майже в 8–12 разів.
4. Мутація G1691A FV підвищує ризик антенатальної загибелі плода/мертвнонародження в 2,5 разу.

На нашу думку, зазначені дані будуть корисними для лікарів генетиків та акушерів-гінекологів при плануванні та веденні вагітності в зазначених групах пацієнток.

Репродуктивные расстройства, ассоциированные с генетически обусловленной склонностью к гиперкоагуляции

Н.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй, С.В. Клименко, С.Б. Арбузова

Reproductive disorders associated with genetically determined tendency to hypercoagulability

N.P. Veropotvelyan, Y.S. Pogulyay, S.V. Klimenko, S.B. Arbuzova

Проведено исследование по определению однонуклеотидных замен в генах, ассоциированных с предрасположенностью к патологическому тромбообразованию и нарушению обмена фолатов (FGB G455A, FII G20210A, FV 1691A, PAI-1 5G/4G, MTHFR C677T, MTR A2756G), в группах женщин с эпизодами раннего прерывания беременности (n=781) и среди женщин, имевших в анамнезе один или несколько эпизодов отслойки хориона/плаценты, мертворождения или антенатальной гибели плода (n=59).

Анализ результатов исследования свидетельствует, что частота генотипа FII G/A в группах с ранним невынашиванием беременности в 4 раза выше общепопуляционной распространенности мутации G20210A FII (5,8% против 1,4%; p<0,05), частота генотипа G/A FV в группах с невынашиванием в 2,2 раза ниже, чем распространенность этой мутации; комбинация гетерозиготных генотипов C/T 677 MTHFR + A/G 2756 MTR в 2,98 раза чаще встречается в группе женщин с несколькими эпизодами раннего прерывания беременности (20,56% против 6,9%; p<0,01); генотип FGB A/A 455 в 4,66 раза чаще встречается при отслойке хориона/плаценты (77,78% против 21,7%; p<0,01); никаких ассоциативных связей с самовольным прерыванием беременности и полиморфным вариантом гена PAI-1 найти не удалось.

Ключевые слова: наследственная тромбофилия, невынашивание беременности, отслойка плаценты.

A study to determine the SNP's in genes associated with susceptibility to blood clots and abnormal folate metabolism (FGB G455A, FII G20210A, FV 1691A, PAI-1 5G/4G, MTHFR C677T, MTR A2756G) in groups of women with early pregnancy losses episodes (n=781) and women who had a history of one or more episodes of placental /chorion abruption, stillbirth or antenatal fetal death (n=59) were conducted.

Analysis of the survey results showed that the genotype frequency FII G/A group of early miscarriage is 4 times higher than population prevalence of mutations G20210A FII (5.8% vs. 1.4%; p <0.05); frequency of genotype G/A FV group of miscarriage is 2.2 times lower than this mutation prevalence; combination heterozygous genotype C/T 677 MTHFR + A/G 2756 MTR significantly to 2.98 times more common in the group of women with multiple episodes of early abortion (20.56% vs. 6.9%; p<0.01); genotype FGB A/A 455 at 4.66 times significantly more common in placental /chorion abruption (77.78% versus 21.7%; p<0.01); associative links with the pregnancy losses and the polymorphic variant gene PAI-1 could not be found.

Key words: hereditary thrombophilia, miscarriage, placental abruption.

Сведения об авторах

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564)92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Погуляй Юлия Сергеевна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564)92-36-09

Клименко Сергей Викторович – Институт экспериментальной радиологии ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», 03115, г. Киев, пр. Победы 119/121. E-mail: klymenko_sergiy@yahoo.co.uk

Арбузова Светлана Борисовна – Донецкий специализированный центр медицинской генетики и пренатальной диагностики, 83000, г. Донецк, ул. Артема, 57. E-mail: prof.s.arbuzova@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Simpson J.L. Carson S.A. Genetic and nongenetic causes of pregnancy loss// Glob. libr. women's med., (ISSN: 1756-2228) 2013; DOI10. 3843/ GLOWM. 10319
2. Regan L, Braude PR, Trembath PL: Influence of postreproductive performance on risk of spontaneous abortion. Br Med J 299: 551, 1989.
3. Based on data from Warburton D, Fraser FC: Spontaneous abortion risks in man. Am J Hum Genet 16: 1, 1964; Poland BJ, Miller JP, Jones DC et al: Reproductive counseling in patients who had a spontaneous abortion. Am J Obstet Gynecol 127: 685, 1977; Regan L: A prospective study on early abortion. In Beard RW, Sharp F [eds]: Early Pregnancy Loss: Mechanisms and Treatment, p 22. London, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1988.
4. Preston F.E., Rosendaal F.R., Walker I.D., Briet E., Berntorp E., Conard J., Fontcuberta J., Makris M., Mariani G., Noteboom W., Pabinger I., Legnani C., Scharer I., Schulman S. & van der Meer, F.J.M. (1996) Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. The Lancet, 348, 913–916.
5. Rey E, Kahn SR, David M, et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. Lancet 361:901, 2003.
6. Kovalesky G, Gracia CR, Berlin JA et al. Evaluation of the association between hereditary thromphilias and recurrent pregnancy loss. Arch Intern Med 164:558, 2004.
7. Sarah A. Bennett, Catherine N. Bagot and Roopen Arya. Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link British Journal of Haematology, 2012, 157, 529–542.
8. Greer I. (2003) Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. Thrombosis Research, 109,73–81.
9. Макух Г.В. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук. Мутації, що успадковуються як генетичний тягар: частота, фенотипові асоціації, діагностика. Київ – 2012.
10. Spector E.B. Technical standards and guidelines : venous thromboembolism (Factor V=Leiden and prothrombin 20210G > A testing) : a disease-specific supplement to the standards and guidelines for clinical genetics laboratories / E.B. Spector [et al.] // Genet.Med. – 2005. – Jul-Aug. 7 (6). – P. 444–53.
11. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995 Jan;15(1):96–104. European Atherosclerosis Research Study: genotype at the fibrinogen locus (G-455-A beta-gene) is associated with differences in plasma fibrinogen levels in young men and women from different regions in Europe. Evidence for gender-genotype-environment interaction. Humphries SE, Ye S, Talmud P, Bara L, Wilhelmsen L, Tiret L.
12. Copp AJ, Greene ND, Murdoch JN. 2003. The genetic basis of mammalian neurulation. Nat Rev Genet 4:784–792.
13. May F. Sadiq Ekhlas A. Al-Refai, Amjad Al-Nasser, Mohammad Khassawneh, and Qasem Al-Batayneh. Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms C677T and A1298C as Maternal Risk Factors for Down Syndrome in Jordan// Genetic Testing and Molecular Biomarkers. January/February 2011, 15 (1–2): 51–57.
14. Yamada K, Chen Z, Rozen R, Matthews RG (December 2001). «Effects of common polymorphisms on the properties of recombinant human methylenetetrahydrofolate reductase» (//www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC64948). Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98 (26): 14853–8. doi: 10. 1073/pnas.261469998(http://dx.doi.org/10.1073%2Fpnas.261469998) . PMC 64948 (//www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC64948). PMID 11742092(//www.ncbi.nlm.nih.gov/pub med/11742092).
15. Takayuki Iwaki, Mayra J. Sandoval-Cooper, Melissa Paiva, Takao Kobayashi, Victoria A. Ploplis, and Francis J. Castellino PMC1867160Fibrinogen Stabilizes Placental-Maternal Attachment During Embryonic Development in the Mouse// Am J Pathol. Mar 2002; 160(3): 1021–1034.doi: 10.1016/S0002-9440 (10)64923-1PMCID.

Статья поступила в редакцию 13.07.2015