

цифической соматической патологией.

3. Основными причинами инвалидности являются изолированные церебральные нарушения и в сочетании с ретинопатией недоношенных (37%).

4. Главнейшей задачей реанимационной помощи недоношенным детям является успешное выхаживание детей с экстремально низкой массой тела при рождении с обеспечением не только их выживания, но и обеспечения удовлетворительного качества жизни, отсутствия инвалидности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю., Волгина С. Я. и др. Недоношенные дети в детстве и отрочестве (медико-психосоциальное исследование). — М., 2001. — 188 с.

2. Федорова Л. А. Неврологические исходы критических состояний раннего неонатального периода у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. // Автореф. дисс. к.м.н. — СПб. — 2003. — 21 с.

3. Федорова Л., Власова О. А. Перинатальные повреждения головного мозга у детей с экстремально низкой массой тела при рождении. // Материалы конференции «Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного», Екатеринбург, 1999. — Екатеринбург, 1999. — С. 381-383.

4. Шабалов Н. П. Неонатология. // СПб «Спец. лит.» — 1997. — Т. 1. — 600 с.

5. Kaija Mikkola et al. Neurodevelopmental Outcome at 5 Years of Age of a National Cohort of Extremely Low Birth Weight Infants Who Were Born in 1996-1997. // Pediatrics. December, 2005. — V. 116. — P. 1391-1400.

Этно-территориальные, генетические особенности семейного наследственного эритроцитоза у детей Чувашской Республики

М. В. КРАСНОВ, Г. П. ПАВЛОВА, Н. Н. ВАССЕРМАН,
В. М. КРАСНОВ, Н. С. СМЕТАНИНА, Ю. Н. ТОКАРЕВ
Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова,
Республиканская детская клиническая больница МЗ СР Чувашии,
ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии, иммунологии, Москва

УДК 616.155.191-053.2

Эритроцитозы характеризуются увеличенным количеством эритроцитов в единице объема крови. В литературе описано несколько клинически отличающихся форм эритроцитоза. Выделяют эритроцитозы наследственные и приобретенные. Среди эритроцитозов выделяют абсолютные и относительные эритроцитозы. При относительных эритроцитозах уменьшен объем циркулирующей плазмы и эритроцитоз является относительным [7, 8].

Выделяют наследственные и приобретенные эритроцитозы, первичные и вторичные, относительные и абсолютные [7]. При первичных абсолютных эритроцитозах отмечается увеличение абсолютного количества эритроцитов, что может быть связано с дефектом эритроидных клеток предшественниц или из-за мутации в гене рецептора эритропоэтина [7, 17].

При вторичных эритроцитозах отмечается увеличение циркулирующего сывороточного фактора эритропоэтина. Увеличение уровня сывороточного эритропоэтина может быть связано тканевой гипоксией на фоне врожденных

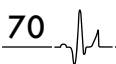
пороков развития, ВПС, пороков развития почек, заболеваний печени, гепатомой. Вторичные эритроцитозы — это ненаследственные эритроцитозы и никакого отношения к наследственным эритроцитозам не имеют, но о них следует знать в дифференциально-диагностическом плане [6, 7, 13, 17].

Наследственные эритроцитозы — это гетерогенная группа врожденных состояний, связанных с нарушением объема эритроцитарной массы (увеличением) крови. Семейный наследственный эритроцитоз относится к редкой группе наследственных заболеваний. Он регистрируется с различной частотой в различных странах (Финляндия, США, Россия). Наследственные эритроцитозы представляют собой различную по патогенезу группу [1, 7, 11, 12, 13, 17].

Впервые эритроцитоз описан у членов одной семьи в 1908 Nichman S. [19]. В последующем были обнаружены у детей и взрослых в отдельных семьях у лиц разной национальности и в разных странах. Заболевание выявляется преимущественно в детском и юношеском возрасте. В мировой литературе описано небольшое число случаев этого заболевания [19, 20, 22].

Выделяют эритроцитоз с аутосомно-доминантным типом передачи и аутосомно-рецессивным типом передачи [6]. Наиболее часто регистрируется семейный наследственный эритроцитоз (СНЭ) с аутосомно-доминантным типом пере-

КРАСНОВ МИХАИЛ ВАСИЛЬЕВИЧ —
профессор зав.кафедрой детских болезней
Чувашского государственного университета
им. И. Н. Ульянова



дачи [22]. Причины, вызывающие эритроцитоз при данной патологии, обусловлены наличием аномального гемоглобина с увеличенным сродством к кислороду. Это происходит в результате замены некоторых аминокислот в альфа- и бета-цепях гемоглобина. Другим вариантом эритроцитоза с аутомно-доминантным типом передачи является эритроцитоз, развивающийся в результате нарушенного метаболизма 2,3 дифосфоглицерата из-за наследственного дефицита бифосфоглицеромутазы. При дефиците 2,3 дифосфоглицерата происходит увеличение сродства гемоглобина к кислороду. Ген, контролирующий бифосфоглицеромутазу, был картирован на хромосоме 7q22-q34 [2, 3, 4, 21].

Наиболее хорошо описана аутомно-доминантная первичная семейно-врожденная полицитемия, которая регистрировалась в одной семье в Финляндии в пяти поколениях. У всех больных в финской семье была выявлена точковая замена G на A в нуклеотиде 6002 в одном аллеле гена EPOR [21].

Другая форма семейного наследственного эритроцитоза — это с аутомно-рецессивным типом передачи. Это заболевание, характеризующееся эритроцитозом, нормальным количеством лейкоцитов и тромбоцитов, увеличенной продукцией эритропоэтина (OMIM 263400) встречается редко, хотя описана и в зарубежной литературе. Заболевание выявляется преимущественно в детском и юношеском возрасте. Случаи врожденной полицитемии с аутомно-рецессивным типом наследования редки и встречаются как правило спорадически. В мировой литературе описано небольшое число случаев этого заболевания [10, 11, 19, 20, 13, 23, 24]. Выявлена данная патология у чувашей, марийцев, мордвин. У лиц других национальностей такой формы не выявлено. У лиц чувашской национальности семейный наследственный эритроцитоз имеет свои особенности. Описана данная форма и среди детей США, генетические корни которых имеют отношение к чувашской национальности (приезжие из Чувашии) [10, 12, 13, 15, 20, 25, 26].

В экспедиционных исследованиях, проведенных Л. И. Поляковой в 1974 г., в последующем Г. П. Павловой, М. В. Красновым, В. М. Красновым и др. в северо-восточных районах Чувашии были обнаружены случаи эритроцитоза, носившие семейный характер [10-16].

Клиника этих случаев не совпадала ни с одной из известных нозологических форм, для которых были известны мутации в генах, приводящие к заболеванию. В связи с этим были предприняты клинические и генетические исследования. Далее семейный наследственный эритроцитоз у детей и взрослых в Чувашии изучали Г. П. Павлова, М. В. Краснов, Н. К. Ефимова, Н. Н. Вассерман, Н. С. Сметанина, Ю. Н. Токарев, А. В. Поляков, С. М. Тверская, В. М. Краснов.

Клиническая картина при данной форме заболевания напоминает клиническую картину семейной доброкачественной полицитемии (OMIM 263400). При этом она не обусловлена высоким сродством гемоглобина к кислороду, или уменьшением 2,3 дифосфоглицерата в эритроцитах. Эритроцитоз в чувашских семьях является эндемической формой описанных семейно-наследственных эритроцитозов.

Картирование, идентификация и исследование генов, ответственных за возникновение наследственных заболеваний, являются одним из важных источников знаний о функционировании организма человека. Знание гена и его локализации, кроме того, делает возможным прямую и косвенную ДНК-диагностику болезней. При этом становится возможным проведение дифференциальной диагностики сходных клинических заболеваний, а также предсказание развития определенной патологии до появления кли-

нических признаков, в том числе у плода, т. е. проведение дородовой диагностики. Также можно разработать адекватную терапию на основе знания этиологии заболевания, в том числе генотерапию. До настоящего времени нет ясного представления о регуляции процессов кроветворения, в частности, эритропоэза. Исследование генов, приводящих к наследственным эритроцитозам, может помочь понять ключевые этапы этого процесса [3, 4, 5, 9, 10, 14, 23, 24, 25, 26].

Мутация, приводящая к развитию эритроцитоза у чувашей, выявлена в гене VHL, который является геном-супрессором опухолевого роста. При мутациях в нем у больных с синдромом VHL развиваются опухоли. Однако, ни у больных эритроцитозом (гомозиготных носителей мутации), ни у их родственников гетерозиготных носителей опухоли не обнаружены. Возможно, у них присутствует изменение в другом гене, являющимся модификатором, которое не позволяет развиваться опухолям. Идентификация этого гена может помочь в понимании процесса опухолеобразования, а также в разработке генотерапии ряда опухолей.

Н. Н. Вассерманом проведены исследования гена. Были использованы образцы от 42 больных и 39 их здоровых родственников из 22 семей. Также использованы образцы ДНК чувашей, марийцев, удмуртов, башкир, предоставленные лабораторией генетической эпидемиологии ГУ МГНЦ РАМН, образцы ДНК чувашей из лаборатории молекулярной генетики человека Уфимского научного центра института биохимии и генетики РАН, и образцы ДНК русских из банка лаборатории ДНК-диагностики ГУ МГНЦ РАМН. Ею определены популяционные частоты мутации Arg200Trp в гене VHL, приводящей к развитию аутомно-рецессивного эритроцитоза, среди чувашей и народов Волго-Уральского региона. Определен возраст этой мутации у чувашей. Установлена популяционная частота носительства мутации среди народов Волго-Уральского региона: чувашей, марийцев, удмуртов и башкир.

Показано сцепление локуса аутомно-рецессивного эритроцитоза с хромосомой 11q23. Показана зависимость сегрегация хромосомных локусов 3p25, несущего ген VHL, и 11q23 в семьях со случаями заболевания. В районе 11q23, вероятно, наличие модифицирующего фактора, ответственного за разное течение заболевания и отсутствие опухолей у носителей мутации.

Учитывая вышесказанное и результаты наших предыдущих исследований в данной работе, мы поставили следующие задачи:

1. Изучить эпидемиологию СНЭ.
2. Подсчитать среднегодовой показатель распространенности СНЭ у чувашских детей.
3. Изучить этно-территориальные особенности СНЭ.
4. Изучить клинко-патогенетические особенности, социальные аспекты, разработать критерии тяжести заболевания.
5. Изучить состояние микроциркуляторного русла.
6. Провести картирование локуса аутомно-рецессивного эритроцитоза на выборке семей с больными из Чувашии.
7. Определить популяционную частоту мутации Arg 200-Trp в гене VHL, расположенном в локусе 3p25, среди чувашей и близких им народностей.
8. Разработать эффективную систему регистрации указанной мутации, пригодную для проведения популяционного скрининга.
9. Разработать новые подходы к терапии СНЭ у детей с эритроцитозом, апробировать эналаприл, лозартан и их

аналоги, препараты, улучшающие реологические свойства крови для лечения наследственного эритроцитоза.

Результаты исследования: Мы изучали распространенность СНЭ среди детей на территории Чувашии. Выборку первичную делали при экспедиционных обследованиях, далее приглашали больных, подозрительных на СНЭ, в поликлинику ГУЗ РКДБ МЗ СР ЧР и там проводили обследование. При уточнении диагноза госпитализировали детей и проводили полное клинико-лабораторное обследование с исследованием всех параметров красной крови, уровень лейкоцитов и тромбоцитов. Всем больным проводили стерильную пункцию и трепанобиопсию, определяли гематокрит, свертываемость, длительность кровотечения, вязкость крови на вискозиметре VK1, капилляроскопию - для уточнения гемодинамики.

При тщательном обследовании ни у одного больного мы не выявили врожденных пороков, легочных и почечных заболеваний.

При анализе клиники заболевания мы учитывали наличие симптомов, обусловленных повышенной вязкостью крови: упорные головные боли, утомляемость, снижение концентрации внимания, усвоения, одышка, кардиалгия, боли в животе, носовые кровотечения, боли в ногах при физической нагрузке, нарушение зрения, парестезии и др.

Для выделения геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови использовали готовый набор реактивов DIAutom™ DNA Prep100 («Isogene Lab. Ltd.», Россия) по протоколу производителя. Оценку сцепления локуса заболевания с полиморфными ДНК-маркерами проводили на основании статистического анализа сегрегации заболевания в семье с аллелями маркеров, используя метод максимального правдоподобия [Ott, 1991]. Двухлокусный анализ сцепления осуществлялся с помощью программы MLINK, входящей в пакет программ «LINKAGE», версия 5.1. Значение частоты рекомбинации θ , которому соответствовало максимальное значение LOD-балла, вычислялось с помощью программы MLINK. За область исключения принималась область, прилегающая к ДНК-маркеру, внутри которой значения LOD-балла было меньше или равно -2. Для определения возраста мутации Arg200Trp в гене VHL использовался подход, основанный на понятии «генетических часов» [Labuda et al., 1997] и оценивающий количество поколений g с момента появления мутации в популяции до настоящего времени, исходя из изменения неравновесия по сцеплению полиморфных маркеров с локусом заболевания за этот период времени Risch et al. [3, 4, 5]. Нами определены также популяционные частоты мутации Arg200Trp в гене VHL, приводящей к развитию аутосомно-рецессивного эритроцитоза среди чувашей и народов Волго-Уральского региона (выполнена на образцах ДНК людей лабораторией генетической эпидемиологии ГУ МГНЦ РАМН).

Нами при клинико-эпидемиологическом обследовании выявлено в Чувашской Республике 39 больных детей с семейным наследственным эритроцитозом. Среди взрослых в Чувашии зарегистрировано более 165 взрослых больных с наследственным эритроцитозом.

Все 39 детей находились под нашим наблюдением.

По результатам наших исследований частота встречаемости СНЭ составила 11,8 на 100000 детского населения, у девочек заболевание регистрируется в 1,6 раза. При анализе среднегодового показателя распространенности показатели были следующими: 1991 г. — 7,0, 1992 г. — 4,3, 1993 г. — 6,2, 1994 г. — 8,9, 1995 г. — 11,6, 1996 г. — 12,3, 1997 г. — 11,4, 1998 г. — 11,4, 1999 г. — 12,2, 2000 г. — 13,7, 2001 г. — 18,7, 2002 г. — 18,0, 2004 г. — 19,6, 2005 — 18,6

на 100000 детского населения. Распространенность СНЭ среди чувашей составила 1:4450 человек.

Мы проанализировали истории болезни взрослых больных, находившихся на стационарном лечении в РКБ №1. При этом выявлено, что у них отмечались различные сосудистые осложнения: тромбоз мезентериальных сосудов (5), тромбоз сосудов глаза (2), инфаркт миокарда в молодом возрасте (9).

Из 39 больных детей 24 ребенка находились под постоянным контролем врачей гематологов ГУЗ «РДКБ МЗ СР ЧР».

По тяжести дети распределялись следующим образом: тяжелая форма — 20, среднетяжелая — 15, легкая — 4.

Из 39 детей в 24 случаях заболевание выявлено в возрасте 7-9 лет. Это возможно связано с увеличением физических и эмоциональных нагрузок, а также тщательным обследованием детей в школах.

К тяжелой форме мы относили детей с выявлением заболевания до 8 лет, при $RBC > 6,0 \times 10^{12}/л$, $Hb > 200 г/л$, $Ht > 55\%$, резко выраженном малиновом цианозе, наличии геморагии, тромбозов.

К среднетяжелой форме относили: детей с началом заболевания после 8 лет, выявленные случайно при медосмотре, при наличии нерезко выраженного малинового цианоза отсутствия геморагии и тромбозов, $H < 55\%$, Hb — 170-200/л.

Дети получали регулярно реабилитационную терапию, 15 детей получали лечение эпизодически. Больные, регулярно наблюдаемые гематологом, лечатся в гематологическом отделении РДКБ МЗ СР ЧР.

При лабораторном исследовании у 90% детей имело место симптомы сгущения крови, клинические признаки плеторы: интенсивный красный цианоз кожи, по периферическому типу, у всех детей была артериальная гипотония, инъекция склер за счет кровенаполнения, снижение сократительной способности сердца, снижение зубцов на ЭКГ.

В картине крови эритроцитов было более $6,8 \pm 0,6$ ($6-9,5 \times 10^{12}/л$). Гематокрит составил 60-92%, вязкость крови по вискозиметру — от 6 до 26. Свертываемость крови — по типу гиперкоагуляции. У детей с тяжелой формой семейного наследственного эритроцитоза состояние гемостаза мы рассматривали как хронический ДВС-синдром. При изучении коагуляционной системы нами выявлено высокий тромбопластический потенциал, повышение адгезивно-агрегационной способности тромбоцитов, депрессия фибринолитической активности крови, наличие фибриногена Б.

На фоне проведенного лечения отмечена нормализация клинико-лабораторных данных.

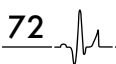
Вассерманом Н. Н. в лаборатории МГНЦ РАМН определены популяционные частоты мутации Arg200Trp в гене VHL, приводящей к развитию аутосомно-рецессивного эритроцитоза, среди чувашей. Определен возраст этой мутации у чувашей. Установлена популяционная частота носительства мутации среди чувашей.

Показано сцепление локуса аутосомно-рецессивного эритроцитоза с хромосомой 11q23. Показана зависимая сегрегация хромосомных локусов 3p25, несущего ген VHL, и 11q23 в семьях со случаями заболевания.

В районе 11q23, вероятно, наличие модифицирующего фактора, ответственного за разное течение заболевания и отсутствие опухолей у носителей мутации.

В выборке чувашских семей, отягощенных аутосомно-рецессивным эритроцитозом, обнаружено сцепление заболевания с локусами 11q23 и 3p25.

Для локуса 3p25 максимальный $Lod = 12,4$ при $\theta = 0$ для маркера D3S1263. Лocus, возможно содержащий модифицирующий фактор, картирован в области 4,8 см между мар-



керами D11S4111 и D11S1356, максимальный $Lod=4,23$ при $\theta=0,05$ для маркера AP757/98. Определена популяционная частота носительства мутации Arg200Trp в гене VHL среди чувашей.

Аллельная частота мутации равна 1,84%, расчетная частота эритроцитоза — 1:3000 человек, что выше распространенности заболевания, определенной в ходе клинико-эпидемиологических исследований (1:4450 человек).

В настоящее время патогенетически обоснованных методов лечения СНЭ не существует. Больным проводится симптоматическая терапия, направленная на удаление избыточной массы эритроцитов, снижение гематокрита и вязкости крови — кровопускания с возмещением ОЦК глюкозо-солевыми растворами из расчета 10-15 мл на кг, реополиглюкином, реамбирином, гепарин из расчета 100 ЕД на кг за час. Параллельно назначается ксантинола никотинат. Данная терапия приводит к стимуляции выработки эритропоэтина и прогрессированию заболевания, что нами было отмечено при наблюдении за этими больными.

Учитывая возможность роли нарушения кислородно-сенсорного сигнального пути в генезе СНЭ жителей Средней Волги, а также литературные данные о механизме действия эналаприла и циннаризина нами использован в лечении эналаприл в дозе 0,2 мг/кг ежедневно и лозартана в дозе 0,8 мг/кг ежедневно, а также циннаризин из расчета 1-1,5 мг/кг.

По данным литературы, циннаризин положительно влияет на мозговое, периферическое, коронарное кровообращение, улучшает микроциркуляцию, повышает способность эритроцитов к деформации, уменьшает повышенную вязкость крови, повышает устойчивость тканей к гипоксии. Аналогичное действие имеют эналаприл, лозартан.

Курс лечения проводили в течение 1,5 мес. 2-3 курса. В 3 основных группах было по 10 больных и в контрольной группе было 10 больных и нами показана возможность использования эналаприла, а также лозартана и циннаризина с целью нормализации реологических свойств крови. Параллельно все дети во всех опытных и контрольных группах получали ксантинол никотинат.

Проводился при этом контроль за уровнем Hb, Эр, активностью 2,3-ДФГ, АлАТ, АсАТ, уровнем мочевины и креатинина а также уровнем ангиотензина II, КОС. Параллельно нами изучались реологические свойства крови.

Использование указанных препаратов оказывал гематокрит снижающий эффект, гематокрит снижался с 65 ± 5 до $45,9 \pm 4,2$, вязкость крови приближалась к нормальным показателям.

При сравнительном анализе эналаприла, лозартана и циннаризина по клиническим, лабораторным параметрам эффективность была почти одинаковой ($p < 0,05$).

У детей до школьного и школьного возрастов нами изучались интеллектуальные возможности. При этом выявлено до лечения достоверно более низкие (на $24 \pm 5\%$) показатели IQ ($p < 0,05$). Детям со сниженными показателями IQ назначали фезам, эссенциале, другие ноотропные препараты. После использования 3 курсов лечения показатели IQ были близки к первоначальным показателям.

Нами также апробировано лечение больных в загородном детском санатории «Алый парус». Дети находились на лечении 2 раза в год. Детям проводился электрофорез с спазмолитическими препаратами на шейный отдел позвоночника, поглаживающий массаж шейно-воротниковой зоны, прием эналаприла, фезама, проводилась музыкотерапия, лечение в сенсорной комнате, ЛФК, занятия физкультурой в специальной группе, лечебное плавание.

Проведенное лечение в стационаре и в детском санатории показало возможность реабилитации детей с семейным наследственным эритроцитозом (улучшить самочувствие, уменьшить плеторы, улучшить гематологические показатели) и уменьшить кратность стационарного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блинец Е. А., Вассерман Н. Н., Поляков А. В. Молекулярные методы диагностики распространенных наследственных «чувашских» болезней. // Медицинская генетика. — 2006. — Т. 5., Прилож. 1. — С. 10-13.
2. Вассерман Н. Н., Поляков А. В., Тверская С. М., Поляков А. В. Совместное наследование хромосом 3 и 11 у больных аутосомно-рецессивным эритроцитозом из Чувашии. // Генетика. — 2005. — Т. 41., № 9. — С. 1259-1264.
3. Вассерман Н. Н., Тверская С. М., Зинченко Р. А., Поляков А. В. Популяционная частота мутации C598T в гене VHL, приводящей к развитию аутосомно-рецессивного эритроцитоза. // Медицинская генетика. — 2005. — Т. 4, № 4. — С. 165.
4. Вассерман Н. Н., Тверская С. М., Поляков А. В. Совместное наследование хромосом 3 и 11 у больных аутосомно-рецессивным эритроцитозом из Чувашии. // Генетика, 2005. — № 41, № 9. — С. 1259-1264.
5. Вассерман Н. Н., Тверская С. М., Поляков А. В. Совместное наследование хромосом 3 и 11 у больных аутосомно-рецессивным эритроцитозом из Чувашии. — Генетика, 2005. — № 41, № 9. — С. 1259-1264.
6. Гинтер Е. К. Этнические особенности распространения наследственных болезней. // Генетика человека. — М. — 1978. — Т. 3. — С. 122-159.
7. Дмитриева М. Г., Карпова И. В., Пивник А. В. Наследственные эритроцитозы. // Проблемы гемат. — 1996. — № 3. — С. 42-46.
8. Зинченко Р. А., Ельчинова Г. И., Козлова С. И. Эпидемиология наследственных болезней. // Мед. Генетика. — 2002. — Т. 1., № 1. — С. 24-33.
9. Ельчинова Г. И. Методы обработки популяционно-генетических данных. // Мед генетика. — 2004. — № 4. — С. 185-192.
10. Павлова Г. П., Ефимова Н. К., Сметанина Н. С., Тверская С. М., Вассерман Н. Н., Поляков А. В. Наследственный эритроцитоз. // Генетическая структура и наследственные болезни чувашской популяции. (под ред. Гинтера Е. К., Зинченко Р. А.), ИД «Пегас», Чебоксары. — 2006. — С. 202-212.
11. Павлова Г. П., Краснов М. В., Сметанина Е. П. и др. Новое в лечении наследственного эритроцитоза. // Гематология. — 2002. — № 3. — С. 112-113.
12. Павлова Г. П., Краснов М. В. и др. Эпидемиология наследственного эритроцитоза. // Мат научн. практ. конф. — Москва, 2002. — С. 324-325.
13. Полякова Л. А. Семейный эритроцитоз у жителей Чувашской АССР Пробл. Гемат. и пер. крови. — 1974. — № 10. — С. 30-33.
14. Павлова Г. П., Сметанина Е. П. Краснов М. В. и др. Первый опыт применения эналаприла у детей с семейным наследственным.
15. Краснов М. В., Павлова Г. П. и др. Эпидемиология наследственного эритроцитоза. // Мат. Научно-практ. конф. — М., 2002. — С. 324-325.
16. Краснов М. В., Павлова Г. П., Краснов В. М. Современные принципы терапии СНЭ у детей и подростков. Мат. Научн. Практ конф. — Чебоксары, 2007. — С. 241-242.

17. Павлова Г. П., Краснов М. В., Сметанина Е. П. Диагностика, лечение наследственного эритроцитоза у детей: метод. реком. Изд-во ЧувГУ, 2004. — 52 с.
18. Краснов М. В., Павлова Г. П. Эналаприл в лечении врожденного эритроцитоза. // Человек и лекарство. — Москва, 2003. — С. 1124.
19. Ang S. O., Chen H., Gordeuk V. R. et al. Endemic polycythemia in Russia Blood Cells. // Molecules and Disease. — 2002. — V. 28. — P. 57-62.
20. Ang S. O., Chen H., Hirota K. Disruption of oxygen homeostasis underlies congenital Chuvash polycythemia. // Nature Genet. — 2002. — V. 32. — P. 614-621.
21. Barichard F., Joulin V., Henry I. Chromosomal assignment of the human 2-3-bisphosphoglycerate mutase gene to region 7q34-7q22. // Hum. Genet. — 1987. — V. 77. — P. 283-285.
22. Juvonen E., Ikkala E., Fuchrquist F. et al. Autosomal dominant erythrocytosis caused by increased sensitive to erythropoietin. // Blood. — 1991. — P. 78. — P. 3066-3069.
23. Prichal J. T., Crist W. M. et al. Autosomal dominant polycythemia. // Blood. — 1985. — V. 6. — P. 1208-1214.
24. Tverskaya S., Vasserman N., Karzakova L., Evgrafov O. (1998) Locus for autosomal recessive benign erythrocytosis maps to chromosome 11q. // Europ. J. Hum. Genet. — V. 6, № 1. — P. 35.
25. Vasserman N., Tverskaya S., Karzakova L., Evgrafov O. Exclusion of linkage between autosomal recessive erythrocytosis and erythropoietin receptor gene. ESHG conference, abstract. // Medizinische Genetik. — 1997. — V. 9, № 2. — P. 121.
26. Vasserman N. N., Karzakova L. M., Tverskaya S. M., Saperov V. N., Muchukova O. M., Pavlova G. P., Efimova N. K., Vankina N. N., Evgrafov O. V. Localization of the gene responsible for familial benign polycythemia to chromosome 11q23. // Hum. Hered. — 1999. — V. 49, № 3. — P. 129-32.
27. Vasserman N., Tverskaya S., Shagina I., Polyakov A., Karzakova L., Evgrafov O. Refined mapping of 2-cM candidate region for autosomal recessive benign erythrocytosis. // European Journal of Human Genetics. — 2000. — № 8. — P. 584.
28. Tverskaya S., Vasserman N., Polyakov A., Evgrafov O. The investigation of candidate genes for autosomal recessive benign erythrocytosis. // Human genome meeting. — 2002. — P. 364.