

2. Лозина-Лозинская А. С. Первоцветы в декоративном садоводстве. Сообщение 3. Зимостойкость видов *Primula L.* // Труды БИН АН СССР, 1955. Сер. 6. Т. 4. – С. 252 – 263.
3. Базилевская Н. А. Теория и методы интродукции растений. – М.: Изд-во МГУ, 1964. – 130 с.
4. Аврорин Н. А. Переселение растений на Полярный Север. Эколого-географический анализ. – М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1956. – 286 с.
5. Головкин Б. Н. Переселение травянистых многолетних растений на Полярный Север. Эколого-морфологический анализ. – Л.: Наука, 1973. – 266 с.
6. Андреев Г. Н. Интродукция травянистых растений в Субарктику. – Л.: Наука, 1975. – 166 с.
7. Некрасов В. И. Актуальные вопросы семеноведения интродуцентов // Бюлл. Гл. ботан. сада. 1978. Вып. 110. – С. 76-79.
8. Карпионов Р. А. Травянистые растения широколиственных лесов СССР. – М.: Наука, 1985. – 205 с.
9. Трулевич Н. В. Эколого-фитоценологические основы интродукции растений. – М.: Наука, 1991. – 215 с.
10. Рогожина Т. Ю., Данилова Н. С. Самовозобновление декоративных растений // Вестник ЯГУ. – 2006. – Т. 3, № 1. – С. 9-12.
11. Красная книга Республики Саха (Якутия). Т.1: Редкие и находящиеся под угрозой исчезновения виды растений и грибов / МОП РС(Я), Департамент биологических ресурсов. – Якутск: НИПК “Сахаполиграфиздат”, 2000. – 256 с.
12. Данилова Н. С. Интродукция многолетних травянистых растений Якутии. – Якутск: Изд-во ЯНЦ СО РАН, 1993. – 164 с.
13. Борисова С. З. Степи Центральной Якутии. Интродукционный очерк. – Новосибирск: Наука, 2008. – 96 с.
14. Белолипов И. В. Опыт интродукции травянистых растений природной флоры Средней Азии. (Эколого-интродукционный анализ): Автореф. дис. ...докт. биол. наук: 03.00.05. М.: ГБС АН СССР, 1983. – 48 с.
15. Андреев Г. Н., Зуева Г. А. Натурализация интродуцированных растений на Кольском Севере. – Апатиты, 1990. – 122 с.
16. Данилова Н. С. Биологическое разнообразие флоры Якутии - источник интродукции. Автореф. дис. ... докт. биол. наук: 03.00.05. – М.: ГБС РАН, 1996. – 35 с.



УДК 577.2:616-056.7(571.56)

С. К. Кононова, С. А. Фёдорова, В. Л. Ижевская, Э. К. Хуснутдинова

ВНЕДРЕНИЕ РУТИННОЙ ДНК-ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ МОНОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

Обсуждены инновационные методы ДНК-диагностики наследственных болезней в медицинской практике Республики Саха (Якутия). Проведён анализ результатов ДНК-тестирования наследственных заболеваний за период с 1999 по 2010 годы. Молекулярно-генетическая лаборатория, где могут производиться ДНК-анализы, должна быть ориентирована на нужды населения того региона, в котором она располагается.

Ключевые слова: медико-генетическое консультирование, наследственные болезни, молекулярно-генетическая диагностика, ДНК тестирование, Республика Саха (Якутия).

КОНОНОВА Сардана Кононовна – к. б. н., ФГБУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» СО РАМН, ФГАОУ ВПО старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики.

E-mail: konsard@rambler.ru

ФЁДОРОВА Сардана Аркадьевна – д. б. н., ФГАОУ ВПО «СВФУ им. М. К. Аммосова», зав. научно-исследовательской лабораторией молекулярной биологии Биолого-географического факультета.

E-mail: sardanaafedorova@mail.ru

ИЖЕВСКАЯ Вера Леонидовна – д. м. н., ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, зам. директора по научной работе.

E-mail: izhevskaya@med-gen.ru

ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна – д. б. н., Учреждение Российской академии наук «Институт биохимии и генетики» УНЦ РАН, зав. отделом геномики человека; зав. кафедрой генетики и фундаментальной медицины Башкирского государственного университета.

E-mail: ekkh@anrb.ru

S. K. Kononova, S. A. Fedorova, V. L. Izhevskaya, E. K. Khusnutdinova

Introduction of the routine DNA-testing of hereditary monogenic diseases in the Republic of Sakha (Yakutia)

Innovative methods of DNA diagnostics of hereditary diseases in medical practice of the Republic of Sakha (Yakutia) are discussed. The results analysis of hereditary diseases DNA testing from 1999 for 2010 years is described. Molecular genetic diagnostics, where the DNA analysis can be conducted, should be oriented on the population needs of that region in which it is located.

Key words: medicogenetic counseling, hereditary diseases, molecular genetic diagnostics, DNA testing, the Republic of Sakha (Yakutia).

Достижения в расшифровке структуры генома человека позволяют использовать биологические лабораторные методы в медицинской практике, в том числе для идентификации мутационных повреждений в генах, вызывающих различные заболевания. Среди них большую часть составляет наследственная патология. Как правило, наследственные заболевания характеризуются клиническим полиморфизмом и генетической гетерогенностью, их частота может варьировать в разных популяциях. Молекулярно-генетические методы диагностики позволяют с высокой точностью идентифицировать первопричину заболевания при моногенной патологии. При многофакторных заболеваниях генетическое тестирование помогает решить несколько задач:

- провести сравнение частоты полиморфных вариантов генов в выборке больных и в контрольной группе;
- выявить аллели и гаплотипы, ассоциированные с заболеванием;
- определить относительный риск развития заболевания у носителей predisposing аллелей [1, 2].

Для понимания причин накопления некоторых наследственных заболеваний в том или ином регионе необходимо изучение структуры генофонда популяций с использованием анализа общепринятых взаимодополняющих генетических систем, таких как митохондриальная ДНК, Y-хромосома и некоторые высокополиморфные участки аутосомных генов [3, 4].

Профилактика наследственных болезней является одной из задач медицинской генетики, при этом наибольшее значение принадлежит медико-генетическому консультированию (МГК), в котором фокусируются не только медицинские и генетические вопросы, но и психологические, этические, социальные проблемы, возникающие в семьях с наследственной патологией [5, 6].

Традиционные клинические анализы, имеющие статус рутинных (общий анализ крови, мочи, автоматизированные биохимические и иммунологические исследования), как известно, выполняются по стандартизированной методике. Стандартизация с применением наборов для ДНК-диагностики с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР-диагностики) установлена в Российской Федерации в основном

для диагностики различных инфекций, некоторых распространённых в РФ наследственных заболеваний (фенилкетонурия, муковисцидоз и др.) и определения биологического родства.

В настоящее время ДНК-диагностика более 1000 наследственных заболеваний проводится в 280 лабораториях Западной Европы [7]. Это не означает, что каждая лаборатория занимается диагностикой всех наследственных болезней. Число нозологических форм, которые диагностируются в отдельной лаборатории, редко превышает несколько десятков. Обычно проводится ДНК-анализ наиболее распространенных в данном регионе болезней, а также ряда редких заболеваний, на которых специализируется лаборатория. Расширение международных связей между лабораториями в странах Европейского союза способствует высокой доступности ДНК-диагностики для больных с редкими заболеваниями независимо от места их проживания. В настоящее время можно с уверенностью сказать, что ДНК-диагностика вышла за стены научных учреждений и во многих странах становится рутинной процедурой, стандартным анализом, показанным для семей с наследственными заболеваниями [8, 9].

Проблема стандартизации ДНК-диагностики наследственных заболеваний в медико-генетических консультациях Российской Федерации остаётся по-прежнему острой из-за организационных, методических и социальных проблем, а также различий в отягощенности наследственной патологией и в её спектре между различными популяциями. Таким образом, обсуждение вопросов применения молекулярных методов в практической медицине вместе с разработкой алгоритмов ДНК-диагностики наследственных болезней является актуальным.

В последнее время всё большее значение в деятельности медико-генетической консультации Республики Саха (Якутия) приобретает ДНК-тестирование как один из основных методов диагностики наследственных заболеваний. Для практической медицины РС (Я) исследования на уровне ДНК человека являются инновационными, поскольку в медицине начинают применяться современные молекулярно-биологические лабораторные методы.

Постановка диагноза заболевания предполагает

сопоставление клинических симптомов и подтверждение их лабораторными анализами. Лабораторные исследования в клинике выполняются рутинно. По отношению к клинической лабораторной практике рутинность подчёркивает повседневность и многократность выполнения тех или иных процедур, анализов по определённой схеме-методике. Клиническая значимость результатов анализов для оценки состояния пациента возрастает по мере выполнения их в динамике, параллельно с этим ведётся дифференциальная диагностика и установление окончательного диагноза.

За период с 1999 по 2006 гг. в практику МГК нами были внедрены методы ДНК-диагностики 5 моногенных заболеваний: спиноцеребеллярной атаксии 1-го типа (СЦА1), миотонической дистрофии (МД), наследственной мотосенсорной невропатии Шарко-Мари-Тус тип 1А, миотонической дистрофии Дюшенна-Беккера, гемофилии А [10, 11]. В дальнейшем до 2012 г. список наследственных болезней, диагностируемых молекулярными методами расширился до 12 нозологий [12, 13]. В статье использовались данные генетического регистра наследственной и врождённой патологии РС (Я) [14, 15, 16].

Применяемые с 1999 г. в медицинской практике Якутии молекулярно-генетические методы сразу приобрели статус рутинных клинических анализов из-за отсутствия соответствующих инструкций и приказов по проведению ДНК-диагностики наследственных заболеваний в клинко-диагностических лабораториях. Нами были разработаны формы направлений, анкеты и информированного согласия для пациентов, а также алгоритм работы при проведении ДНК-анализа в МГК РБ № 1 – НЦМ: форма направления, процедура забора крови у обследуемого, порядок регистрации в журнале и в компьютерной базе данных, этапы выделения ДНК из крови, шифровка

образцов ДНК, проведение ПЦР, электрофореза продуктов амплификации, документирование полученных результатов, помещение пробы ДНК в банк хранения ДНК, оформление порядка выдачи результатов ДНК-диагностики врачам-генетикам [10, 11, 17]. Были разграничены обязанности врача-лаборанта, осуществляющего собственно ДНК-диагностику (подготовка проб к проведению ПЦР и электрофореза, документирование и выдача результатов, выделение ДНК из плодного материала), фельдшера-лаборанта, отвечающего за приготовление основных реактивов и выделение ДНК из крови, санитаря, ответственного за дезинфекцию отработанных материалов и чистоту рабочего места и помещения. С 2000 г. ведётся учет количества проведенных анализов и рабочего времени, затрачиваемых на ДНК-диагностику для разработки экономически обоснованных норм выполнения работы специалистами молекулярно-генетической лаборатории в практической медицине [10, 11, 12, 13, 17].

В настоящее время в практике МГК РС (Я) для молекулярно-генетической диагностики доступно около 16 моногенных наследственных заболеваний и, возможно, их количество в будущем будет увеличиваться. Но это не означает, что ДНК-диагностика всех заболеваний будет выполняться рутинно. В значительной мере это зависит, во-первых, от изученности в якутской популяции заболеваний, которые станут доступны в техническом исполнении, и, во-вторых, от необходимости или эффективности ДНК-анализа как медицинской услуги для определённой части населения. Например, количество больных фенилкетонурией и муковисцидозом (частых для европейской популяции [3, 18]) в Якутии значительно ниже, поэтому молекулярная диагностика данных наследственных болезней в МГК РС (Я) будет осуществляться в редких случаях при подтверждении положительных результатов массового неонатального скрининга (рис. 1).

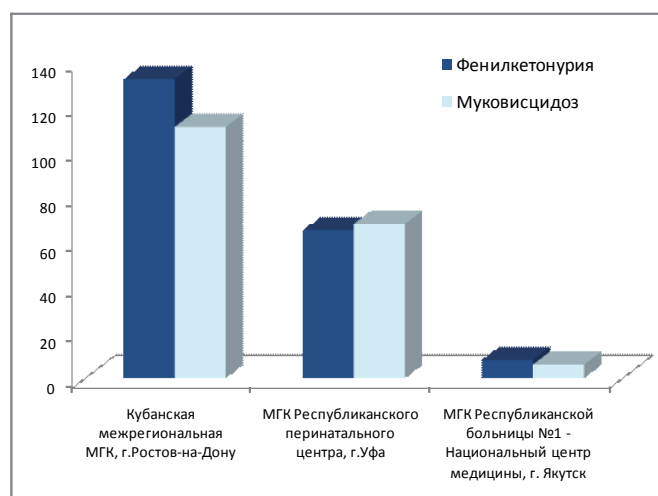


Рис. 1. Количество больных фенилкетонурией и муковисцидозом в некоторых регионах РФ [3, 16, 18]

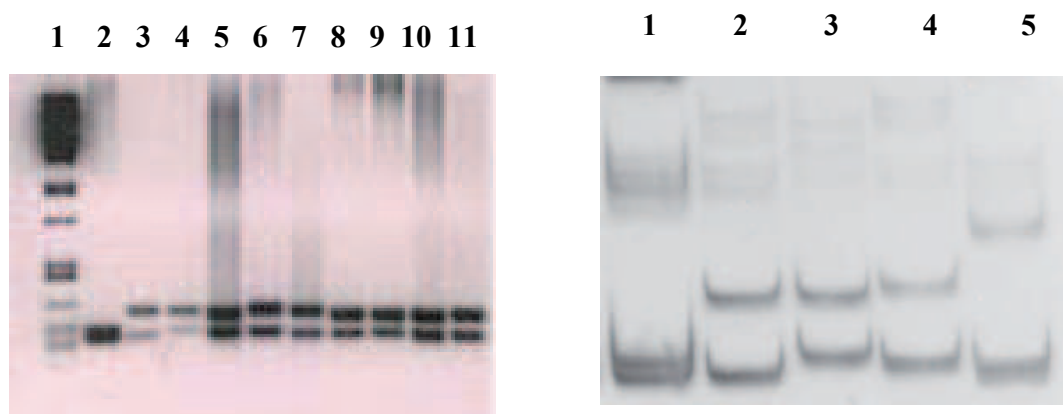


Рис. 2. Прямая ДНК-диагностика спиноцереbellарной атаксии 1 типа

А. электрофорез в 2 % агарозном геле

- 1 - ДНК бактериофага λ , обработанная рестриктазой PstI (ДНК-маркер)
- 2 - здоровый пациент
- 3, 4 - пациенты с известным числом CAG-повторов 28,51 и 32,51 соответственно
- 5-10 - пациенты с удлинённым аллелем гена СЦА1

Б. электрофорез в 7 % полиакриламидном геле

- 1 - здоровый пациент
- 2 - пациент с числом CAG-повторов 28, 40 (контроль)
- 3-5 - тестируемые пациенты с удлинённым аллелем гена СЦА1

Иная ситуация складывается при наследственных заболеваниях, распространенных в РС (Я). Например, с 1993 года были проведены масштабные популяционные исследования при СЦА1, в результате которых установлена высокая распространенность заболевания в Якутии, выявлены районы накопления мутации, патогенез, фенотипические особенности [19]. Результаты клинического и молекулярно-генетического изучения СЦА1 позволили в 1999 г. внедрить ДНК-диагностику в медицинскую практику. При рутинной ДНК-диагностике СЦА1 используется быстрый и недорогой метод прямой детекции патологически удлинённого аллеля в 2 % агарозном геле (рис. 2).

Более точное определение количества повторов в гене СЦА1 требует метода секвенирования. Кроме этого, в практике МГК применяются разработанные этические правила ДНК-тестирования при медико-генетическом консультировании СЦА1. За десять лет было протестировано 1170 человек, из которых 173 имели мутацию СЦА1, выявляемость мутации составила 33 % (табл.1) [12,13].

При диагностике МД имели место методические проблемы, связанные с невозможностью использования метода блот-гибридизации с радиоактивно мечеными ДНК-зондами в рутинной ДНК-диагностике.

Популяционными исследованиями спектра нормальных вариантов числа СТГ-повторов в гене МД была оценена фактическая гетерозиготность по СТГ-локусу для якутской популяции, которая

составила 70 %. Для многих популяций Евразии этот показатель варьирует от 74 до 84 % [20, 21]. В сравнении с большинством других популяций степень гетерозиготности по СТГ-локусу у якутов более низкая. Тем не менее, при тестировании неродственных пациентов по данному участку гена МД более чем в 2/3 случаев должна была выявляться гетерозиготность, что позволило использовать этот подход в ДНК-диагностике МД [20]. В настоящее время в практике МГК рутинно используется метод определения гетерозиготности аллелей для исключения диагноза МД у пациентов из отягощенных семей и при дифференциальной диагностике. ДНК-диагностика МД была проведена у 970 индивидов, у 691 индивидов диагноз МД был исключен. Исключение носительства мутации при ДНК-диагностике у родственников больных МД, имеющих 50 %-ный риск унаследовать мутацию, крайне важно в психологическом аспекте (табл. 1).

В практике МГК рутинная ДНК-диагностика может использоваться при дифференциальной диагностике. Например, в большинстве случаев ДНК-тестирование гетерогенной группы невральная амиотрофии Шарко-Мари-Тус проводилось для исключения ШМТ тип 1А: из 326 индивидов, направленных на ДНК-диагностику, диагноз ШМТ тип 1А подтвердился у 51 (табл. 1) [12, 13]. Однако избыточное направление пациентов на дифференциальную ДНК-диагностику значительно снижает её эффективность [17].

Таблица 1

Моногенные заболевания, доступные для рутинной ДНК-диагностики в МГК РБ № 1 – НЦМ РС(Я)

Нозология	ОММ	Всего в регистре МГК		Всего ДНК-тестированных человек за 10 лет			
		больных	семей	количество	из них без мутаций	из них с мутацией	% выявления мутаций
СЦА1	164400	147	33	1170	785	385	33
МД	160900	114	51	970	691	-	
ОФМД	164300	50	45	115	68	47	41
ШМТ 1 А	118200	37	22	326	275	51	16
НЭМ	250800	34	32	90	47	43	48
			Всего:	2671	1866	526	

Примечания: ОММ – номер менделирующего заболевания по каталогу Мак Кьюсика; СЦА1 – спиноцеребеллярная атаксия 1 типа [10, 11, 12]; МД – миотоническая дистрофия Россолимо-Куршманна-Штейнберга-Баттена [10, 11, 12, 13]; ОФМД – окулофарингеальная миотоническая дистрофия [14, 15, 16]; ШМТ1А – наследственная мотосенсорная невропатия Шарко–Мари–Тус тип 1А [10, 11, 12, 13]; НЭМ – наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия [23].

Отдельной проблемой применения рутинной ДНК-диагностики в практике МГК является повышение личной ответственности лиц, имеющих отношение к процессу молекулярно-генетической диагностики моногенных заболеваний, отвечающих за достоверность результатов обследования, а также квалификация врача-лаборанта, осуществляющего собственно анализ. Известно, что в США, например, к молекулярной диагностике допускаются специалисты, имеющие, по меньшей мере, степень Ph.D [22]. Отсутствие в России службы внешнего контроля качества молекулярно-генетических исследований, а также последипломной подготовки специалистов по молекулярной генетике препятствует широкому использованию ДНК-диагностики наследственных заболеваний в практике региональных МГК.

Как правило, результатом завершённых научных исследований по выяснению молекулярно-генетической природы и популяционных особенностей распространённости того или иного наследственного заболевания является внедрение ДНК-диагностики данной патологии в медицинскую практику, где она приобретает статус рутинной ДНК-диагностики.

Поскольку молекулярно-генетические методы диагностики наследственных болезней являются новыми и не вполне опробованными в клинической практике МГК, очертим их основные особенности:

1) для внедрения ДНК-диагностики того или иного наследственного заболевания в рутинной практике МГК необходимо предварительно изучить частоту встречаемости заболевания в популяции, оценить востребованность анализа определённой группой населения;

2) в отличие от любого стандартного клинического исследования, клинический анализ ДНК не может быть выполнен в динамике, его, как правило, выполняют для пациента всего один раз (за исключением перепроверки результатов). ДНК-диагностика является анализом «последней инстанции», следовательно, предварительно должен быть установлен точный клинический диагноз;

3) процедура выполнения методики и интерпретации результатов при рутинной ДНК-диагностике должна быть достаточно простой и недорогой, что обычно достигается использованием прямых и косвенных методов ДНК-диагностики, а также автоматизацией процесса;

4) ДНК-диагностика наследственных болезней в практике МГК неразрывно связана с моральными проблемами и требует этического регулирования в виде принятия определённых правил применения ДНК-диагностики и медико-генетического консультирования.

Молекулярно-генетическая лаборатория, где могут производиться анализы, должна быть ориентирована на нужды населения того региона, в котором она располагается, другими словами, должен возникнуть спрос на предлагаемую медицинскую услугу. О рутинности ДНК-диагностики можно утверждать, если соблюдается ряд организационных, методических и этических условий. Должны быть выработаны алгоритмы ДНК-диагностики для каждой нозологии в зависимости от медицинской и социальной значимости наследственного заболевания с целью повышения эффективности медико-генетической помощи семьям с наследственной патологией.

Работа выполнена при финансовой поддержке Грантов РФФИ: (10-06-00377-а), (11-04-01221-а), (12-04-00342-а), (12-04-98520-р восток а), (12-04-97004-р поволжье а), (12-04-31230-мол а), ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013гг. (ГК № 16.740.11.0190), (ГК № 16.740.11.0346), а также Интеграционного проекта СО РАН № 92 «Этногенез автохтонных народов Сибири и Северной Азии: компаративный, исторический, этносоциальный и геномный анализ».

Л и т е р а т у р а

1. Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т. Э., Асеев М. В. Геном человека и гены «предрасположенности» (Введение в предиктивную медицину) / СПб: Интермедика, 2000. – 272 с.
2. Горбунова В. Н., Баранов В. С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний / СПб.: «Специальная литература», 1997. – 278 с.
3. ДНК-диагностика и профилактика наследственной патологии в Республике Башкортостан, под ред. проф. Э. К. Хуснутдиновой / Уфа: Китап, 2005. – 204 с.
4. Фёдорова С. А. Генетические портреты народов Республики Саха (Якутия): анализ линий митохондриальной ДНК и Y-хромосомы / Якутск: ЯНЦ СО РАН, 2008. – 235с.
5. Ижевская В. Л. Современные методические и этические проблемы медико-генетического консультирования в России // Автореф. ...дисс. д. м. н. – М., 2005. – 50 с.
6. Козлова С. И. Медико-генетическое консультирование и профилактика наследственных болезней // Профилактика наследственных болезней: М. 1987. – С.17-26.
7. Европейский каталог лабораторий ДНК-диагностики [Электронный ресурс] // <http://www.eddnl.com/about/sitemap.html> (дата обращения 22.10.2012)
8. Новиков П. В., Евграфов О. В. ДНК-диагностика наследственных заболеваний у детей в Российской Федерации: состояние и проблемы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 5. – С. 9-14.
9. Burke W. Genetic Testing // N Engl J Med 2002;Vol. 47: P.1867-1875.
10. Федорова С. А., Кононова С. К., Степанова С. К., Ноговицына А. Н. ДНК-диагностика наследственных болезней в РС(Я) // Современные достижения клинической генетики: Мат.Всеросс.науч.-практ.конф. - Медицинская генетика. – 2003. – Т. 2. – № 10. – С. 428.
11. Кононова С. К., Федорова С. А., Степанова С. К., Хуснутдинова Э. К. Подходы к ДНК-диагностике в практике медико-генетической консультации Якутии // Наука и образование. – 2005. – № 2 (38). – С. 104-110.
12. Степанова С. К., Кононова С. К., Федорова С. А., Ноговицына А. Н., Максимова Н. Р., Сухомясова А. Л. Внедрение методов молекулярно-генетической диагностики наследственных моногенных болезней в медико-генетической консультации // Мат. межрег. науч.-практ. конф. с междунар. уч. – Якутск, 2007. – С. 219-220.
13. Захарова В. А., Степанова С. К., Сухомясова А. Л., Барашков Н. А., Максимова Н. Р. ДНК-диагностика наследственных моногенных заболеваний // Современные технологии в акушерстве и гинекологии. Перспективы развития акушерско-гинекологической помощи в рамках концепции развития здравоохранения РФ до 2020: Мат. межрег. науч.-практ. конф., 19-21 апреля 2010. – Якутск. – С. 12-14.
14. Максимова Н. Р. Клинико-генеалогическая и молекулярно-генетическая характеристика этноспецифических форм наследственной патологии у якутов / Автореф. дисс. ... д. м. н. – Томск: 2009. – 43 с.
15. Николаева И. А., Коротов М. Н., Гуринова Е. Е., Степанова С. К., Максимова Н. Р., Сухомясова А. Л., Ноговицына А. Н. Наследственные болезни нервной системы // Якутский медицинский журнал. – 2009. – № 2(26). – С. 52-54.
16. Максимова Н. Р., Сухомясова А. Л., Ноговицына А. Н., Пузырев В. П. Этноспецифическая наследственная патология в Республике Саха (Якутия) // Якутский медицинский журнал. – 2009. – № 2(26). – С. 15-19.
17. Кононова С. К., Федорова С. А., Степанова С. К., Сидорова О. Г., Хуснутдинова Э. К. Организационные, методические и этические проблемы ДНК-диагностики моногенных заболеваний в практике медико-генетической консультации Якутии // Молекулярные методы диагностики моногенных заболеваний: возможности и перспективы: Мат. Всеросс. Науч.-практ.конф. / Медицинская генетика. – 2006. – Т. 5. – прилож. № 2. – С. 14-17.
18. Матулевич С. А., Зинченко Л. В., Голихина Т. А., Голубцов В. И. Анализ мутаций гена ФАГ у больных фенилкетонурией в Краснодарском крае // Медицинская генетика. – 2004. – Т. 3, № 10. – С. 466-469.
19. Платонов Ф. А., Иллариошкин С. Н., Кононова С. К., Гоголев М. П., Иванова-Смоленская И. А. Спинаocerebellарная атаксия первого типа в Якутии: распространенность и клинико-генетические сопоставления // Медицинская генетика. – 2004. Т. 3. – № 5. – С. 242-248.
20. Федорова С. А., Хусаинова Р. И., Кутуев И. А., Сухомясова А. Л., Николаева И. А., Куличкин С. С., Ахметова В. Л., Салимова А. З., Святова Г. С., Березина Г. М., Платонов Ф. А., Хуснутдинова Э. К. Полиморфизм СТГ-повторов гена миотонинпротеинкиназы в популяциях РС (Я) и Средней Азии // Молекулярная биология, 2005. – Т. 39. – № 3. – С. 385-393.
21. Zerylnick C. et al. Normal variation at the miotonic dystrophy locus in global Human populations //J.Hum.Genet. – 1995. – Vol.56. – P.123-130.
22. Hofgartner W. T., Tait J. F. Characteristics of clinical molecular-genetic testing laboratories in the United States // Clin. Chemistry. – 1999. – № 8. –P. 1288-1290.
23. Галеева Н. М., Назаренко Л. П., Назаренко С. А., Тверская С. М., Поляков А. В. Молекулярно-генетическая причина рецессивной наследственной метгемоглобинемии I типа в Якутии // Медицинская генетика. – 2005. – Т. 4. – № 9. – С. 15-21.