

## Роль імуногенетичних маркерів у реалізації схильності до генетично обумовленої патології

Д. В. Заставна, О. З. Гнатейко, Г. В. Макух, О. І. Терпиляк, З. О. Надюк

Інститут спадкової патології АМН України  
Вул. М. Лисенка, 31а, Львів, МСП-169, 79000, Україна

*З огляду на те, що імунологічна індивідуальність організму і відповідно схильність до того чи іншого захворювання обумовлені функцією головного комплексу гістосумісності (МНС), вивчали особливості розподілу алелів гена DQA1 МНС у батьків дітей з хворобою Дауна та в сім'ях дітей з муковісцидозом (МВ). Отримані результати дають підставу припустити, що одним із можливих факторів ризику народження анеуплоїдного потомства є аутоімунний тиреоїдит, а клінічні прояви у вигляді панкреатитів при МВ з наявною мажорною delF508-мутацією можуть бути в якійсь мірі обумовлені посиленою експресією алеля 0501 гена DQA1 МНС, який відповідає за схильність до аутоімунних процесів і, особливо, цукрового діабету типу 1.*

Вступ. Вивчення маркерів генетичної схильності до формування природженої і спадкової патології у потомстві людини — одне з найважливіших завдань медичної генетики. Оцінюючи літературні дані, можна констатувати, що запропоновані на сьогодні численні фактори ризику, які можуть сприяти виникненню природженої патології, є незаперечними, проте роль кожного зокрема до кінця не з'ясована [1, 2]. Більш того, роботи останніх років [3—4] засвідчують, що фенотиповий прояв навіть моногенних (обумовлених порушеннями в одному гені) захворювань у великій мірі залежить від стану інших генів організму. Тобто реальна генетична сітка моногенних захворювань насправді набагато складніша і поряд з головним геном включає і багато інших генів-модифікаторів. Скринінг цих генів, напевно, може мати важливе практичне значення для прогнозу хвороби і вибору тактики її лікування.

Імунологічна індивідуальність організму великою мірою забезпечується головним комплексом гістосумісності (МНС — Major Histocompatibility Complex). Відомо, що це — найполіморфніша структура в геномі. Гени МНС розміщені в короткому

плечі 6-ї хромосоми в області 6p-21.33, займають відстань, рівну 1,6 сантиморганід, і представлені декількома структурними субодинамиціями (субблокусами), кожна з яких включає серію алельних генів. Комбінація алелів дає необмежену кількість антигенних варіантів у популяції, що зумовлює імунологічну індивідуальність організму і в певній мірі його схильність до того чи іншого захворювання [5, 6]. Отже, можна припустити можливу роль головного комплексу гістосумісності як імуногенетичного фактора схильності до формування природженої та спадкової патології у потомстві людини.

Класичним прикладом природженої патології є трисомія по 21-й хромосомі, яка обумовлює синдром Дауна (СД), а найпоширенішим спадковим захворюванням є муковісцидоз (МВ). СД складає 80 % усієї природженої патології серед дітей, зустрічається у 14 % генетично зумовлених спонтанних абортів, а його частота серед новонароджених становить 1/700 [7]. Частота МВ — 1/2000 новонароджених дітей. Кожен 20-й європейець є гетерозиготним носієм мутантного алеля гена трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (ТРБМ), а для кожної 400—600-ї подружньої пари існує реальний ризик народження хворої на МВ дитини з імовірністю 25 % [8]. Як СД, так і МВ обумовлений серйозними ураженнями відповідно кількісних чи структурних одиниць у геномі

людини, що спотворює баланс важливих біохімічних магістралей в організмі і призводить до незворотних порушень функцій різних органів.

Основними вадами при СД є розумова відсталість і захворювання серця, але, як відомо, при цьому захворюванні страждає практично кожен орган. Зокрема, для СД характерне ураження щитоподібної залози, яке зазвичай має виражений аутоімунний характер [9–10]. МВ асоціюється з декількома фенотиповими формами — легеневою, кишковою (панкреатичною), генітальною та змішаною [11]. І що цікаво, в роботах останніх років дуже широко дискутується питання щодо типу панкреатичних уражень при МВ, чи можна їх віднести до аутоімунних панкреатитів?

Отже, виходячи з наведених вище даних вважаємо небезпідставним вивчення ролі генів МНС у реалізації схильності до формування фенотипових особливостей людини при спадковій чи природженій патології. Зокрема, на прикладі СД і МВ, які, можливо, асоціюються з аутоімунними захворюваннями, ми вважали доцільним вивчити особливості розподілу алелів гена DQA1 МНС — широко дослідженого [12, 13] при аутоімунних захворюваннях — як генетичного фактора, причетного до формування фенотипових проявів цих патологій.

Таким чином, метою даної роботи було вивчення особливостей розподілу алелів гена DQA1 МНС у батьків дітей з СД та в дітей з МВ.

**Матеріали і методи.** Всього обстежено 146 осіб: групу сімей дітей з СД склали 33 особи, групу дітей з МВ — 21 особа, групу пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом — 47 чоловік, групу контролю — 45 чоловік.

Хворі на СД діти перебувають на обліку у Львівському міжобласному медико-генетичному центрі (ММГЦ). Діагноз був встановлений на підставі цитогенетичного обстеження. Обстежували батьків, у дітей яких виявлено регулярну трисомію по 21-й хромосомі.

Діти з МВ також перебувають на обліку у Львівському ММГЦ, молекулярно-генетичне підтвердження діагнозу проведено у відділенні діагностики спадкової патології Інституту спадкової патології АМН України.

Пацієнти з аутоімунним тиреоїдитом знаходяться на обліку у Львівському державному обласному спеціалізованому диспансері радіаційного захисту населення, де проходять регулярні диспансерні огляди. Діагноз встановлено на підставі комплексних клінічних, лабораторних та ультразвукових обстежень.

Типування алелів гена DQA1 II класу МНС людини проводили методом полімеразної ланцюго-

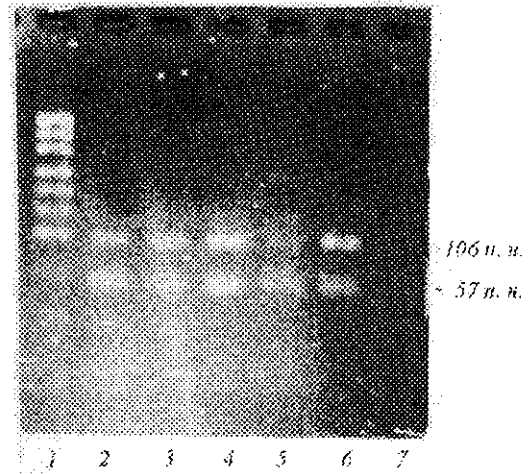


Рис. 1. Аналіз ПЛР-продуктів фрагментів алелів 0501 і 0201 гена DQA1 (3 %-й агарозний гель): 1 — маркери молекулярної маси; 2–6 — алелі 0501 (106 п. н.) і 0201 (57 п. н.); 7 — відсутність алелів 0501 та 0201 у досліджуваного пацієнта

вої реакції (ПЛР) у ДНК, отриманій з ядерних клітин периферійної крові. Відомо вісім алелів даного гена, тобто у кожного індивіда наявні два алеля з восьми можливих. Першим етапом типування була ампліфікація цілої ділянки гена, в результаті якої синтезується специфічний фрагмент розміром 216 п. н. Даний фрагмент є матрицею для постановки наступних ПЛР і типування алелів. Для виявлення кожного з алелів здійснювали ампліфікацію з праймерами, гомологічними певному алелю. Наявність тих чи інших продуктів ампліфікації відповідної величини дозволяє встановити генотип. Продукти ПЛР розділяли електрофорезом у 3 %-му агарозному гелі та візуалізували на УФ-трансліюмінаторі (рис. 1, 2). Використовували набори реагентів фірми «ДНК-технологія» (Росія).

Отримані абсолютні частоти алелів обробляли методами варіаційної статистики [14] з визначенням величини відносного ризику (RR), критерію Пірсона ( $\chi^2$ ), коефіцієнта Ст'юдента, величин етіологічної (EF) та превентивної (PF) фракцій.

**Результати і обговорення.** Першим етапом роботи було вивчення особливостей розподілу алелів гена DQA1 МНС у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ). Пацієнти були з числа ліквідаторів аварії на ЧАЕС та переселених із зони радіаційного ураження. Вивчали розподіл таких алелів: 0101, 0102, 0103, 0301, 0401, 0501 і 0601. Результати типування алелів гена DQA1 наведені в табл. 1.

Як видно, в контрольній групі найпоширені-

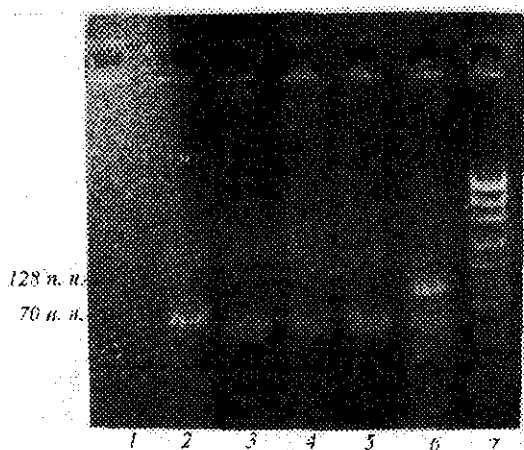


Рис. 2. Аналіз ПЛР-продуктів фрагментів алелів 0301 і 01 (0101, 0201 та 0103 типуються у наступних ПЛР) гена DQA1 (3 %-й агарозний гель): 1 — відсутність алелей 0301 та 01; 2—5 — алелі 01 (70 п. н.); 6 — алелі 0301 (128 п. н.) та 01 (70 п. н.); 7 — маркери молекулярної маси

шими алелями гена DQA1 були: 0501, 0101, 0102, 0201 і 0103, їхня частота складала відповідно 28,9; 22,2; 17,8; 15,6 і 10 % від загальної (90) кількості алелів. Значно рідше (з частотою 4,4 і 1,1 %) зустрічалися відповідно алелі 0301 і 0401.

Для подальшого вивчення асоціацій виявлених DQA1-алелів необхідно було встановити, наскільки значуще вони відрізняються в контрольній та обстежуваній групах, тобто наскільки вони незалежні. Для цього ми використали критерій Пірсона

$\chi^2$ . Отримані результати, представлені в табл. 1, і проведені розрахунки показали, що в групі пацієнтів з АІТ лише два алелі мали статистично достовірно підвищені показники, а саме: алелі DQA1 0301 ( $\chi^2 = 13,33$ ;  $p < 0,01$ ) та DQA1 0201 ( $\chi^2 = 14,40$ ;  $p < 0,01$ ). Тобто очевидно, що за схильність до АІТ відповідають алелі DQA1 0301 і DQA1 0201, про що свідчать також вираховані показники етіологічної фракції (EF). На противагу цьому, алелями-протекторами, скоріш за все, є 0101 і 0102 DQA1-гена, на що вказують величини превентивної фракції (табл. 1). Отримані результати практично перекликаються з висновками інших дослідників [12—13] стосовно схильності до аутоімунних захворювань, зокрема АІТ, та за особливостями розподілу DQA1-алелів.

Наступним етапом роботи було вивчення особливостей розподілу алелів гена DQA1 у батьків дітей з хворобою Дауна. Отримані результати представлено в табл. 2.

Попередні наші дослідження [15] щодо особливостей розподілу HLA-антигенів I класу MHC показали подібність цього розподілу у батьків дітей з СД та у пацієнтів з порушеннями функції щито-подібної залози аутоімунного характеру, на підставі чого ми зробили припущення про те, що наявність АІТ у батьків — це можливий фактор ризику народження в них дітей з анеуплоїдною хромосомною патологією.

Як видно з табл. 2, єдиним алелем, асоційованим з СД, який достовірно перевищує контрольні показники ( $RR = 5,05$ ;  $p < 0,01$ ), є алель 0301 гена DQA1.

Таблиця 1

Розподіл алелів гена DQA1 у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ)

DQA1 алелі	Пацієнти з АІТ, n = 47		Контроль, n = 45		$\chi^2$	p	RR	PF	EF
	Абсолютне значення	Частота, %	Абсолютне значення	Частота, %					
0101	6*	6,4**	20	22,2	11,8	< 0,01	0,2	2,64	-1
0102	1	1,1	16	17,8	15,74	< 0,01	0,14	11,22	-1
0103	3	3,2	9	10	3,29	> 0,05	0,33	1,82	-1
0201	32	34	14	15,6	14,40	< 0,01	4,99	-1	0,54
0301	19	20	4	4,4	13,33	< 0,01	6,77	-1	0,34
0401	4	4,3	1	1,1	1,09	> 0,05	2,49	-1	0,04
0501	29	31	26	28,9	0,05	> 0,05	1,35	-1	0,16
0106	0	0	0	0	—	—	—	—	—

Примітка. \*Частота даного алеля в абсолютних числах; \*\*частота даного алеля у процентному співвідношенні відносно загальної кількості алелів.

Таблиця 2  
Розподіл алелів гена DQA1 у батьків дітей з хворобою Дауна

DQA1 алелі	Батьки дітей з хворобою Дауна, n = 33		Контроль, n = 45		$\chi^2$	p	RR	PF	EF
	Абсолютне значення	Частота, %	Абсолютне значення	Частота, %					
0101	7	10,6	20	22,2	4,39	< 0,05	0,36	1,28	-1
0102	11	16,7	16	17,8	0	> 0,05	1,01	-1	0
0103	2	3	9	10	2,68	> 0,05	0,33	1,81	-1
0201	15	22,7	14	15,6	2,26	> 0,05	1,99	-1	0,23
0301	11	16,7	4	4,4	8,10	< 0,01	5,05	-1	0,27
0401	0	0	1	1,1	0,7	> 0,05	0,47	1,12	-1
0501	19	28,8	26	28,9	0,09	> 0,05	1,14	-1	0,07
0601	1	1,5	0	0	1,47	> 0,05	4,48	-1	0,02

Таблиця 3  
Розподіл алелів гена DQA1 у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) у порівнянні з батьками дітей з СД

DQA1 алелі	Пацієнти з АІТ, n = 47		Батьки дітей з СД, n = 33		$\chi^2$	p	RR	PF	EF
	Абсолютне значення	Частота, %	Абсолютне значення	Частота, %					
0101	6	6,4	7	10,6	0,85	> 0,05	1,72	-1	0,09
0102	1	1,1	11	16,7	14,16	< 0,01	15,16	-1	0,31
0103	3	3,2	2	3	0,01	> 0,05	0,96	0,04	-1
0201	32	34	15	22,7	3,51	> 0,05	0,43	0,84	-1
0301	19	20	11	16,7	0,36	> 0,05	0,76	0,29	-1
0401	4	4,3	0	0	3,09	> 0,05	0,14	6,27	-1
0501	29	31	19	28,8	0,17	> 0,05	0,83	0,19	-1
0601	0	0	1	1,5	0	> 0,05	4,20	-1	0,02

Порівняння груп батьків дітей з СД та пацієнтів з АІТ представлено в табл. 3. Як видно, ці групи статистично достовірно не відрізняються за особливостями розподілу DQA1-алелів. Тобто частота алелів DQA1 0201 і DQA1 0301 у цих двох групах майже однакова ( $p < 0,05$ ).

Щодо алелів-протекторів, то частота зустрічальності алеля DQA1 0102 в групі батьків дітей з СД дещо перевищує частоту в групі пацієнтів з АІТ. Цим, очевидно, можна пояснити те, що в батьків дітей з СД аутоімунний тиреоїдит не є настільки клінічно вираженим, як у пацієнтів з власне АІТ. Можна припустити деяку захисну роль цього алеля щодо клінічного прояву генетично детермінованого АІТ.

Наступний розділ роботи присвячено вивченню особливостей розподілу алелів гена DQA1 у дітей, хворих на МВ. МВ спричинюється мутаціями в гені TRBM, який розташований на довгому плечі хромосоми 7 у ділянці q.31.1—31.4. Найпоширенішою мутацією цього гена визнано мутацію delF508, яка являє собою делецію трьох нуклеотидів гена TRBM, що призводить до синтезу дефектного білкового продукту, у якого відсутня одна амінокислота — фенілаланін у 508-му положенні білка.

Отже, мутація delF508 є мажорною при МВ, частота її в середньому становить 66,8 % в європейсько-азіатській популяції. Іншими найпоширенішими мутаціями при МВ у цій популяції є: G542X, N1303K, G551D і W1282X [6] — це му-

Таблиця 4  
Розподіл алелів гена DQA1 при муковісцидозі (МВ)

DQA1 алелі	Пацієнти з МВ, n = 21		Контроль, n = 45		$\chi^2$	p	RR	PF	EF
	Абсолютне значення	Частота, %	Абсолютне значення	Частота, %					
0101	8	19,1	20	22,2	0,19	> 0,05	0,81	0,22	-1
0102	1	2,4	16	17,8	6,42	< 0,02	0,14	4,63	-1
0103	3	7,1	9	10	0,22	> 0,05	0,79	0,26	-1
0201	2	5	14	15,6	3,16	> 0,05	0,31	1,87	-1
0301	4	9,5	4	4,4	1,64	> 0,05	2,54	-1	0,12
0401	4	9,5	1	1,1	6,26	< 0,02	8,14	-1	0,17
0501	19	45	26	28,9	8,4	< 0,01	6,62	-1	0,77
0601	1	2,4	0	0	2,32	> 0,05	7,10	-1	0,04

тації, частота зустрічальності яких перевищує 1 %. Проте кожна окремо взята популяція має свої характерні особливості [16] щодо співвідношення між мутаціями. Результати, отримані в нашому інституті [17] при молекулярно-генетичному обстеженні сімей з дітьми, хворими на МВ, із Західноукраїнського регіону, свідчать, по-перше, про певні особливості діапазону мутацій в даному регіоні (найпоширенішими після мутації delF508 є: W1282X, G542X, N1303K та CFTRdele2,3 (21kb)) і, по-друге, про домінування панкреатичної форми МВ за наявності в генотипі мажорної delF508-мутації.

Таким чином, отримані нами результати щодо клінічних проявів МВ у панкреатичній формі за наявності мажорної мутації гена МВ, з одного боку, та широка дискусія в літературі [11—13] стосовно класифікації панкреатичних уражень при МВ як цукровий діабет I типу, тобто аутоімунного панкреатиту, — з іншого, стали поштовхом для дослідження розподілу алелів гена DQA1 МНС при МВ з наявною мажорною delF508-мутацією. Отримані результати представлено в табл. 4.

Як видно, в даному разі особливо часто виявлявся алель 0501, який зустрічається з частотою 45 %, що достовірно ( $p < 0,01$ ) відрізнялася від контрольних показників при значеннях критерію Пірсона 8,4. Слід особливо наголосити, що на підставі літературних даних [10—13] очевидно, що саме цей алель з високою частотою асоціюється власне з аутоімунними хворобами, і зокрема, з цукровим діабетом типу I. Ще одним алелем-агресором виявився алель DQA1 0401, його частота була достовірно ( $p < 0,02$ ) вищою порівняно з контролем і критерій Пірсона становив 6,26. Стати-

стично достовірну різницю у порівнянні з контролем як у першому, так і в другому випадку підтверджено підрахунком етіологічної фракції (EF). Алеллем-протектором виявився алель DQA1 0102, який порівняно із здоровими людьми зустрічався достовірно ( $p < 0,02$ ) рідше, що підтверджено значеннями критерію Пірсона і превентивної фракції (PF).

На підставі отриманих результатів ми допускаємо, що домінування панкреатичної форми МВ може бути в якійсь мірі обумовлено посиленою експресією алеля 0501 гена DQA1 головного комплексу гістосумісності, який відповідає за схильність до аутоімунних процесів і, особливо, цукрового діабету типу I.

**Висновки.** Вивчення особливостей розподілу алелів гена DQA1 МНС у батьків дітей з хворобою Дауна показало, що для них характерна достовірно вища частота зустрічальності алеля DQA1 0301 порівняно з батьками здорових дітей.

Показано, що у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом статистично достовірно частіше зустрічаються DQA1 0301- та DQA1 0201-алелі головного комплексу гістосумісності.

Припускається, що одним із можливих факторів ризику народження анеуплоїдного потомства є аутоімунний тиреоїдит.

Отримані результати свідчать про те, що одним з генів-модифікаторів при муковісцидозі може бути ген DQA1 головного комплексу гістосумісності людини.

В обстежених осіб, у яких виявлено мажорну delF508-мутацію гена TPBM, встановлено статистично достовірно вищу частоту 0501- та 0401-алелів DQA1-гена МНС.

Припускається, що домінування панкреатичної форми МВ може бути в якійсь мірі обумовлено посиленою експресією алеля 0501 гена DQA1 головного комплексу гістосумісності, який відповідає за схильність до аутоімунних процесів і, особливо, цукрового діабету типу I.

Автори роботи виносять подяку Західноукраїнському біомедичному дослідницькому центру (WUBMRC) за підтримку при виконанні представленої роботи.

D. V. Zastavna, O. Z. Gnateiko, G. V. Makukh, O. I. Terpylyak, Z. O. Nadyuk

A role of immunogenetic markers in development of genetically determined pathology

#### Summary

*Peculiarities of the major histocompatibility complex (MHC) DQA1-allele distribution in the parents of children with Down's syndrom and/or cystic fibrosis have been studied considering that both immunological status of organism and its susceptibility to a specific disease are determined by the MHC function. The data obtained allow to regard autoimmune thyroiditis as a potential risk factor for the aneuploidic posterity. They also predict that elevated expression of the major histocompatibility class II DQA10501-allele, responsible for the susceptibility to autoimmune processes, especially for diabetes type I, may cause the cystic fibrosis manifestation of pancreatitis in the patients with major delF508-mutation.*

Д. В. Заставна, О. З. Гнатейко, Г. В. Макух, О. І. Терпільяк, З. О. Надюк

Роль иммуногенетических маркеров в реализации склонности к генетически обусловленной патологии

#### Резюме

*Основываясь на том, что иммунологическая индивидуальность организма и соответственно склонность к тому или иному заболеванию обусловлены функцией главного комплекса гистосовместимости (МНС), изучали особенности распределения аллелей гена DQA1 у родителей детей с болезнью Дауна и в семьях детей с муковисцидозом (МВ). Полученные результаты дают основание предположить, что одним из возможных факторов риска рождения анеуплоидного потомства является аутоиммунный тиреоидит, а клинические проявления в виде панкреатитов при МВ с наявной мажорной delF508-мутацией могут быть какой-то мерой обусловлены усиленной экспрессией алеля 0501 гена DQA1 МНС, ответственного за склонность к аутоиммунным процессам и, особенно, к сахарному диабету типа I.*

#### ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bromley B., Lieberman E., Shipp T. D. Significance of an echogenic intracardiac focus in fetuses at high and low risk for aneuploidy // J. Ultrasound Med.—1998.—17.—P. 127—131.
2. Nyberg D. A., Luthy D. A., Resta R. G. Age-adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down's syndrome during the second trimester: description of the method and analysis of

- 142 cases // Ultrasound Obstet. and Gynecol.—1998.—12.—P. 8—14.
3. Todd J. A. Interpretation of results from genetic studies of multifactorial diseases // Lancet.—1999.—354, N 1.—P. 15—16.
4. Колчанов Н. А., Ананько Е. А., Колпаков Ф. А., Подколдная О. А. Генные сети // Молекуляр. биология.—2000.—№ 5.—С. 56—59.
5. Дранник Г. М. Структура та функції антигенів гістосумісності системи HLA // Лаб. діагностика.—1997.—№ 2.—С. 19—27.
6. Шаболин И. Н., Серова Л. Д. Современные представления об антигенах крови человека // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.—1996.—16.—С. 35—42.
7. Козлова С. И., Семенова Е., Деминова Н. С., Блинникова О. Г. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование.—М.: Медицина, 1987.—320 с.
8. Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т. Э., Асеев М. В. Геном человека и гены «предрасположенности».—Санкт-Петербург: Интермедика, 2000.—271 с.
9. Tambyah P. A., Cheah J. S. Hyperthyroidism and Down syndrome // Ann. Acad. Med.—1993.—22, N 4.—P. 603—605.
10. Nicolson L. B., Wong F. S., Ewins D. L., Butler J., Holnd A., Demaine A. G., McGregor F. V. Susceptibility to autoimmune thyroiditis in Down's syndrome is associated with the major histocompatibility class II DQA 0301 allele // Clin. Endocrinol.—1994.—41.—P. 381—383.
11. Jensen P., Johansen H. K., Hoiby N., Cohen I. R. Autoantibodies to pancreatic hsp60 precede the development of glucose intolerance in patients with cystic fibrosis // Respir. Med.—2000.—96, N 2.—P. 87—94.
12. Bertolaccini M. L., Atsumi T., Caliz A. R., Amengual O., Khamashi M. A., Hughes G. R., Kolke T. Association of antiphosphatidylserine/prothrombin autoantibodies with class II genes // Arthritis and Rheumatism.—2000.—43, N 3.—P. 683—688.
13. Aron Y., Polla B. S., Bienvenu T., Dall'ava J., Dusser D., Hubert D. HLA class II polymorphism in cystic fibrosis: a possible modifier of pulmonary phenotype // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.—1999.—159.—P. 1464—1468.
14. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях.—Л: Медицина, 1973.—72 с.
15. Гнатейко О. З., Терпільяк О. І., Заставна Д. В. Нові підходи до прекоцепційної профілактики хромосомної патології // Педіатрія, акушерство і гінекологія.—2000.—№ 6.—С. 11—15.
16. Лившиц Л. А., Кравченко С. А., Мусиенко С. И., Мальярчук С. Г. Анализ мутаций в гене муковисцидоза: происхождение и распространение мажорной мутации delF508 в Украине // Цитология и генетика.—1995.—25, № 6.—С. 67—73.
17. Макух Г. В., Кочева С., Заставна Д. В., Корніснюк Ю. О., Гнатейко О. З. Скринінг мутацій гена ТРБМ методом DGGE аналізу в осіб високого ризику муковісцидозу із Західного регіону України // Біополімери і клітина.—2001.—17, № 4.—С. 319—324.

УДК 575.1/2:612.017.1:616-056.7  
Надійшла до редакції 26.02.02