

©Я.М.Корінець, Н.М. Прокопчук

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ У СІМ'ЯХ З РЕПРОДУКТИВНИМИ ВТРАТАМИ В АНАМНЕЗІ

ДУ «Інститут спадкової патології НАМНУ України»

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ У СІМ'ЯХ З РЕПРОДУКТИВНИМИ ВТРАТАМИ В АНАМНЕЗІ. Метою роботи було вивчення ефективності пренатальної діагностики у сім'ях з репродуктивними втратами в анамнезі. Обстежено 50 вагітних жінок з ризиком хромосомної патології: медико-генетичне консультування вагітних, пренатальне соматогенетичне дослідження плода, інвазивні методи пренатальної діагностики. При комплексному обстеженні 50 сімей встановлено, що клінічний перебіг вагітності у жінок з репродуктивними втратами в анамнезі супроводжувався високим рівнем невиношування (13,0%), передчасних пологів (13,8%) та затримкою внутрішньоутробного розвитку (СЗРП) (28,7%) на фоні плацентарної недостатності (60,0%). Діагностовано СЗРП у 21 випадку (42,4%) в анамнезі народження дітей з хромосомною патологією; у 15(30,5%) з них виявлено аномальні каріотиби (збалансовані) у одного з подружжя як можливу етіологію СЗРП. Обстежено 21 сім'ю, яким проведено цитогенетичне дослідження, та було виявлено носійство хромосомних перебудов у одного з подружжя у 15 (71%). Після проведення інвазивної пренатальної діагностики у 18 із 21 сімей народилися здорові діти (85%). У двох випадках в результаті проведеної інвазивної допологової діагностики виявлено збалансовані транслокації та народилися здорові діти. Запропоновані методики прогнозування із застосуванням різних методів пренатальної діагностики (біохімічний скринінг I та II триместрів та інвазивна пренатальна діагностика за показами) дають можливість з великою імовірністю попередити виникнення репродуктивних втрат та перинатальної патології.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ В СЕМЬЯХ С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ В АНАМНЕЗЕ. Целью работы было изучение эффективности пренатальной диагностики в семьях с репродуктивными потерями в анамнезе. Обследовано 50 беременных женщин с риском хромосомной патологии: медико-генетическое консультирование беременных, пренатальное соматогенетическое исследование плода, инвазивные методы пренатальной диагностики. При комплексном обследовании 50 семей установлено, что клиническое течение беременности у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе сопровождалось высоким уровнем невынашивания (13,0%), преждевременных родов (13,8%) и задержкой внутриутробного развития плода (СЗРП) (28,7%) на фоне плацентарной недостаточности (60,0%). В 21 случае (42,4%) диагностирован СЗРП у женщин с рождением детей с хромосомной патологией в анамнезе; у 15 (30,5%) из них выявлены аномальные каріотиби (сбалансированные) у одного из супругов, что можно трактовать как возможную этиологию СЗРП. Обследовано 21 семья, которым проведено ультразвуковое исследование, и было обнаружено носительство хромосомных перестроек у одного из супругов в 15 (71%). После проведения инвазивной пренатальной диагностики у 18 из 21 семей родились здоровые дети (85%). В двух случаях в результате проведенной инвазивной дородовой диагностики выявлено сбалансированные транслокации и родились здоровые дети. Предложенные методики прогнозирования с применением различных методов пренатальной диагностики (биохимический скрининг I и II триместров и инвазивная пренатальная диагностика по показаниям) дают возможность с большой вероятностью предупредить возникновение репродуктивных потерь и перинатальной патологии.

THE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF PRENATAL DIAGNOSIS IN FAMILIES WITH REPRODUCTIVE LOSSES IN ANAMNESIS. The aim was to study the effectiveness of prenatal diagnosis in families with a history of reproductive losses. We examined 50 pregnant women at risk of chromosomal disease: genetic counseling pregnant, prenatal fetal research, invasive prenatal diagnosis. Complex examination of 50 families found that the clinical course of pregnancy in women with a history of reproductive losses accompanied by a high level of miscarriage (13.0%), preterm delivery (13.8%), and intrauterine growth retardation (IUGR) (28.7%) due to placental insufficiency (60.0%). In 21 cases (42.4%) diagnosed with IUGR in women with children born with a chromosomal abnormality in history; 15 (30.5%) of them revealed abnormal karyotypes (balanced) one of the spouses, which can be interpreted as a possible etiology of IUGR. We examined 21 families who underwent ultrasound and found carriage of chromosomal rearrangements in one of the spouses in 15 (71%). After invasive prenatal diagnosis in 18 of 21 families were born healthy children (85%). In two cases, as a result of invasive prenatal diagnosis revealed a balanced translocation and healthy children were born. The proposed forecasting techniques using different methods of prenatal diagnosis (biochemical screening I and II trimesters and invasive prenatal diagnosis by prescription) provide an opportunity to prevent the occurrence of a high probability of loss of reproductive and perinatal pathology.

Ключові слова: пренатальна діагностика, природжені вади розвитку, хромосомна патологія

Ключевые слова: пренатальная диагностика, врожденные пороки развития, хромосомная патология

Key words: prenatal diagnosis of congenital malformations, chromosomal abnormalities

ВСТУП. Сьогодні проблема репродуктивних втрат і перинатальної патології є однією з найактуальніших. Серед різних груп високого ризику в останні роки все частіше виділяють жінок з порушенням репродуктивної функції в анамнезі [1, 2].

Антенатальна діагностика та профілактика патології плода стала в останні роки найважливішою частиною

перинатальної медицини [3,4]. Особливе значення мають наукові дослідження, які спрямовані на допологову охорону плода і розробку заходів, що забезпечують народження здорової дитини [5,6].

Формування патології в перинатальному періоді в 99,5% випадків пов'язано зі станами, які виникають до початку пологів, у період пологів і з'являються до

моменту народження дитини, і тільки у 0,5% малюків виникають в перший тиждень життя [7].

Щороку в Україні народжується майже 12 тис. дітей з природженими вадами розвитку (ПВР). Частота їх в державі за 1993-1998 рр. дорівнювала 260 випадків на 10000 новонароджених [8,9,10]. Самовільні викидні (СВ) плодами з хромосомною патологією - це прояв природного відбору в популяції людини [11,12,13,14]. Щорічно в Україні серед 5% народжених дітей з ВВР та спадковою патологією 1-2% випадків несумісні з життям. В подальшому від спадкових та вроджених вад страждає близько 10% населення, а 20% від популяції впродовж життя вимагає медико-генетичної поради або консультування [13].

Велика кількість уроджених та спадкових захворювань на всіх стадіях онтогенезу людини потребує нового підходу до проблеми їх профілактики. Важливу роль у патології репродукційних процесів відіграють мутації в генетичному апараті статевих клітин. Загибель значної частини зигот та ембріонів, 0,5% випадків ранньої дитячої смертності та 1% мертворожень зумовлені успадкуванням генів, що спричиняють смерть організму.

Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я на сьогодні є актуальною не тільки медичною, а й важливою і в соціальному, біологічному та психологічному планах. Все це не кращим чином відбивається на прирості населення, демографічних показниках та генофонді України.

Падіння народжуваності і збільшення смертності, в тому числі дитячої, ріст захворюваності та інвалідності дітей, що пов'язані з ПВР (до 40-50% перинатальної смертності та до 30% захворюваності) вказує на необхідність проведення ефективної профілактики ПВР, своєчасної та адекватної пренатальної діагностики (ПД) [1,6,15]. Вкрай необхідним є проведення даних заходів у сім'ях з репродуктивними втратами в анамнезі (самовільні викидні, завмерлі вагітності у різних термінах, синдром затримки розвитку плоду, випадки народження дітей із хромосомною патологією, моногенними синдромами та мультифакторною патологією [9,13,16].

Дослідити стан репродуктивної функції у жінок групи ризику, розробити критерії перинатального ризику, проаналізувати ефективність пренатальної діагностики у сім'ях з репродуктивними втратами в анамнезі, з метою профілактики народження дітей з вродженими вадами розвитку та перинатальною патологією є актуальним завданням сучасного акушерства та перинатології.

Метою роботи було вивчення ефективності пренатальної діагностики у сім'ях з репродуктивними втратами в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Обстежено 50 вагітних жінок з ризиком хромосомної патології, Медико-генетичне консультування вагітних проводилось на основі організації роботи по пренатальній діагностиці з двоетапним принципом надання допомоги вагітним жінкам „групи ризику” по народженню дітей з природженими вадами розвитку та спадковими захворюваннями [17].

Селективний скринінг вагітних проводиться за допомогою апаратів, що працюють в реальному маш-

табі часу з використанням конвексного, лінійного та секторального датчика (частота 3,5 МГц). Експозиція ультразвукового дослідження 15-30 хвилин. В ході обстеження використовувалось пренатальне сомато-генетичне дослідження плода відповідно підходу до пренатальної діагностики [17]. При виявленні природжених вад розвитку (ПВР) плода проводився пренатальний синдромологічний аналіз, тобто виділення з усієї сукупності патологічних ознак такого клінічного симптомокомплексу, який дозволив діагностувати визначений синдром МПВР (Множинні природжені вади розвитку). Інвазивні методи пренатальної діагностики. (трансабдомінальний амніоцентез, плацентоцентез) проводилися під постійним контролем ехографії в 2-3 триместрах вагітності. За результатами цитогенетичних та біохімічних досліджень вагітним було рекомендовано пролонгувати вагітність чи переривати за медичними показаннями.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Попередження народження дітей з хромосомними абераціями і, особливо з синдромом Дауна, є одним із найважливіших завдань пренатальної діагностики. Для відбору вагітних з високим ризиком хромосомних захворювань у плода проводилось комплексне дослідження рівнів технічних маркерів, в I і II триместрах вагітності. У I триместрі в сироватці крові вагітних визначався рівень асоційованого з вагітністю білка А (РАРР-А) і вільної субодиниці хоріонічного гонадотропіну (ВХГ). Для визначення точного терміну вагітності використано УЗД-дослідження з вимірюванням куприко-тім'яного розвитку ембріона, яке, як правило, виконувалось в день забору крові у вагітної. В залежності від змін біохімічних маркерів вагітні були поділені на кілька груп. Дані подані в таблицях 1 та 2.

Як видно з даних таблиці 1, вагітні групи ризику з заниженим рівнем (менше 0,4 Мом) РАРР-А та заниженим рівнем ВХГ склали 18%, заниженим РАРР-А та підвищеним ВХГ – 20%, підвищеним рівнем РАРР-А та заниженим рівнем ВХГ - 36%, заниженим рівнем

Таблиця 1. Біохімічні маркери ПВР та хромосомної патології I триместру у жінок групи ризику

Показники	Кількість вагітних	
	абс.	%
РАРР-А ↓ + ВХГ ↓	9	18
РАРР-А ↓ + ВХГ ↑	10	20
РАРР-А ↑ + ВХГ ↓	18	36
РАРР-А ↓	13	26
Всього	50	100

Таблиця 2. Біохімічні маркери ПВР та хромосомної патології II триместру у жінок групи ризику

Показники	Кількість вагітних	
	абс.	%
αFP ↓ + ВХГ ↑	10	20
αFP ↑ + н-Е3 ↓	14	28
αFP ↑ + ВХГ ↓ + н-Е3 ↓	26	52
αFP ↓ + ВХГ ↑	10	20
Всього	50	100

РАРР-А – 26%. Вагітним, у яких було виявлено зниження рівня РАРР-А в крові розширено комплекс пренатальних заходів в II триместрі із застосуванням інвазивних методик, вагітні, у яких було виявлено підвищення РАРР-А в крові з паралельним зниженням β ХГ проведено дослідження рівнів біохімічних маркерів в II триместрі (16-18 тиждень) - α FP, β ХГ, н-Е3 (табл.2).

З даних таблиці 2 видно, що занижений рівень α FP з підвищенням β ХГ спостерігався у 20% обстежених пацієнток, підвищення α FP та зниження н-Е3 – у 28%. Підвищений рівень α FP (більше як 25 МоМ) з паралельним зниженням β ХГ і н-Е3 спостерігався у 52% жінок. Вагітним жінкам з заниженим рівнем α FP та підвищеним рівнем ХГ в подальшому були застосовані інвазивні методи пренатальної діагностики.

Всім іншим вагітним жінкам з підвищеним рівнем α FP та заниженим рівнем β ХГ і н-Е3 рекомендоване динамічне УЗ обстеження з метою виключення патології плоду (синдром затримки розвитку, гіпоксії плоду) та плаценти (передчасне дозрівання плаценти, кальциноз), детальне доплерометричне дослідження, кардіотокографія.

В результаті проведеної роботи при комплексному обстеженні 50 сімей встановлено, що клінічний перебіг вагітності у жінок з репродуктивними втратами в анамнезі супроводжувався високим рівнем невиношування (13,0%), передчасних пологів (13,8%) та затримкою внутрішньоутробного розвитку (СЗРП) (28,7%) на фоні плацентарної недостатності (60,0%).

Діагностовано СЗРП у 21 випадку (42,4%) в анамнезі народження дітей з хромосомною патологією; у 15(30,5%) з них виявлено аномальні каріотици (збалансовані) у одного з подружжя як можливу етіологію СЗРП.

Вагітним, у яких було виявлено зниження рівня РАРР-А в крові нижче 0,4 МоМ (26%) розширено комплекс пренатальних заходів в II триместрі із застосуванням інвазивних методів. Вагітні, у яких було виявлено підвищення РАРР-А в крові з паралельним зниженням β ХГ проведено дослідження рівнів біохімічних маркерів в II триместрі (16-18 тижнів) - α FP, β ХГ, н – Е₃.

За даними біохімічних маркерів ПВР та хромосомні патології занижений рівень РАРР-А в сироватці крові був у 26% обстежених, яким були запропоновані інвазивні методи пренатальної діагностики в II триместрі. В результаті цитологічних досліджень культури амніоцитів та ворсин плаценти, взятих шляхом амніоцентезу та плацентоцентезу виявлено 3 випадки (4%) аномального каріотипу. Усім іншим вагітним, у яких не було виявлено аномального каріотипу, вагітність рекомендовано пролонгувати з подальшим динамічним УЗ - спостереженням.

Нами проведено аналіз ефективності пренатальної діагностики у сім'ях, де шляхом цитогенетичного обстеження виявлено носійство хромосомних мутацій або народились діти з хромосомною патологією внаслідок нової мутації та діагностовано СЗРП різного ступеня.

Обстежено 21 сім'ї, яким проведено цитогенетичне дослідження, було виявлено носійство хромосомних перебудов у одного з подружжя у 15 (71%). У кожній родині в анамнезі мало місце народження дитини із МПВР в поєднанні із СЗРП різного ступеня (хромосомної патології, випадки верифіковані цитогенетично) або репродуктивні втрати (завмирання чи викидні в різних термінах вагітності)

Отримані дані представлені в таблиці 3.

Таблиця 3. Сім'ї з випадками хромосомної патології у потомства

№	Жінки	Чоловіки	Потомство
1	2	3	4
1	46, XX, 16 gh-	46, xy	1 вагітність – антенатальна загибель плоду; 2 вагітність – під спостереженням ММГЦ – здорова дитина.
2	45, XX, der (13;15) (p11;q11)	46, xy	1 вагітність – здорова дитина, 2 вагітність – фенотипово – с-м Патау; 3 вагітність – здорова дитина; носій 45 XY, der (13;15) (p11;q11)mat
3	46, XX,t(5;10) (q34;qter)	46, xy	1 вагітність – МПВР, 2 вагітність – під спостереженням ММГЦ-здорова дитина
4	45, XX, der (14;21) (q11;p11)	46, xy	1 вагітність – с-м Дауна транслокаційний, 2 вагітність – здорова дитина
5	46,XX t(5;10) (q14;q12)	46,XY	1 вагітність – завмерла у першому триместрі 2 вагітність – під спостереженням у ММГЦ здорова дитина носій транслокації
6	45,XX,der(13;14) (q10;q10), 1gh+	46,XY	1 вагітність – завмерла у першому триместрі 2 вагітність – завмерла у першому триместрі 3 вагітність – під спостереженням у ММГЦ здорова дитина
7	46,XX	46,XY, t(6;9) (qter –13;qter)	1 вагітність – завмерла у першому триместрі 2 вагітність – під спостереженням у ММГЦ здорова дитина носій транслокації
8	46,XX, t(6;11) (q23;q23)	46,xy	1 вагітність – завмерла у першому триместрі 2 вагітність – під спостереженням у ММГЦ самовільний викидень у першому триместрі
9	46, XX	46, xy, 22, pst	1 вагітність – с-м Едвардса (47, XX+18), виявлений пренатально, переривання за мед показами 2 вагітність – під спостереженням ММГЦ – здорова дитина
10	46, XX	46, xy, 9gh+ екстраваріант норми	1 вагітність – завмерла 8 – 9 тиж., 2 вагітність – завмерла 8 тиж.; 3 вагітність – під спостереженням ММГЦ – здорова дитина

1	2	3	4
11	46, XX	46, ху, 9qh+ екстраваріант норми	1 вагітність - здорова дитина 2 вагітність – перервана за мед. показами , гідроцефалія 3 вагітність – під спостереженням ММГЦ – здорова дитина
12	46, XX, inv9 (p1,2;q2,12)	46, ху	1 вагітність – завмерла 8 – 9 тиж., 2 вагітність – антенатальна загибель 39 -40 тиж. вроджена вада серця; 3 вагітність – під спостереженням ММГЦ, після пренатальної інвазивної діагностики 46, XX, розщелина губи і піднебіння. 4 вагітність 7- під спостереженням у МГЦ здорова дитина
13	46, XX	46, XY(у одному із 45 мітозів 47, XXU	1 вагітність – завмерла 8 – 9 тиж., 2 вагітність – здорова дитина.
14	46, XX	46, ху	1 вагітність – с-м Дауна(47, XX+21) 2 вагітність – під спостереженням ММГЦ – здорова дитина
15	46, XX	46, ху	1 вагітність – хлопчик помер на 7 добу, вроджена вада серця – спільний артеріальний стовбур, 2 вагітність – завмерла 9-10 тиж., проведена біопсія хоріона 45, X0; 3 вагітність – під спостереженням ММГЦ – здорова дитина
16	46, XX	46, ху	1 вагітність – МПВР: с-м Дауна (47, XX+21), синдром Гіршпрунга, субтотальна форма, стеноз 12-палої кишки, кільце видна підшлункова залоза, дефект міжпередсердної перегородки. 2 вагітність - під спостереженням ММГЦ – здорова дитина
17	45, X / 46, XX (3:33)	46, XY	1 вагітність – самовільний викидень у другому триместрі 2 вагітність – під спостереженням у МГЦ , проводились заходи на збереження –самовільний викидень у другому триместрі
18	46, XX	46, XY	1. вагітність – синдром Дауна(МПВР ВВР ШКТ атрезія 12-палої кишки, ДМШП), 47, XY+21; 2 вагітність - під спостереженням ММГЦ – здорова дитина
19	46, XX	46, XY	1. вагітність – синдром Дауна 47, XY+21(ВВР ССС ДМШП); 2 вагітність - під спостереженням ММГЦ – здорова дитина
20	46, XX	46, XY	1 вагітність гідрома ший, 45 X0 2 вагітність – під спостереженням у МГЦ здорова дитина.
21	46, XX/47, XXX [28;3]	46, XY	1 вагітність – здоровий хлопчик; 2 вагітність – самовільний викидень у 1 триместрі; 3 вагітність здорова дівчинка, після пренатальної інвазивної діагностики.

Як видно із даних, наведених у таблиці 3, під час спостереження (проведення прекоцепційної профілактики та пренатальної діагностики), у 18 із 21 сімей народилися здорові діти (85%). У двох випадках в результаті проведеної інвазивної допологової діагностики виявлено збалансовані транслокації та народилися здорові діти.

ВИСНОВОК. Запропоновані методики прогнозування із застосуванням різних методів пренатальної

діагностики (біохімічний скринінг I та II триместрів та інвазивна пренатальна діагностика за показами) дають можливість з великою імовірністю попередити виникнення репродуктивних втрат та перинатальної патології.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Планується в подальшому продовжити дані дослідження з аналізом їх ефективності в групі вагітних жінок з непліддям в анамнезі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Моїсеєнко Р. О. Актуальні питання охорони материнства і дитинства в Україні. / Р. О. Моїсеєнко / Перинатологія і педіатрія. – 2008. – № 4. – С. 4 – 10.

2. Авраменко Т. В. Ведення вагітності та пологів у жінок з вродженими вадами плода/ Т. В. Авраменко, С. Є. Савченко, Т. В. Коломійченко, О. П. Карпенко / Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – № 2, ч. 1. – С. 11 – 14.

3. Наказ МОЗ України № 676 від 31. 12. 2004. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги. – К., 2004. – С. 16 – 32.

4. Вихляева Е. М. Доклинические проявления системных нарушений, клинические исходы и отдаленные последствия преэклампсии / Е. М Вихляева / Акушерство и гинекология. – 2009. – № 1. – С. 3 – 6.

5. Міщенко В. П. Сучасні напрямки прогнозування та діагностики плацентарної дисфункції / В. П. Міщенко, І. В. Руденко, О. В. Волченко, С. В. Лісковський / Таврический медико – биологический вестник. – 2012. – № 2, ч. 2. – С. 150 – 153.

6. Демидова Н. С. Повышение эффективности пренатальной диагностики врожденных пороков развития и на-

- следственных заболеваний плода / Н. С. Демидова, А. Н. Рыбалка / Таврический медико – биологический вестник. – 2012. – № 2, ч. 1. – С. 93 – 97.
7. Чайка В. К. Опыт внедрения аудита в перинатальном центре / В. К. Чайка, Ю. А. Батман, И. А. Могилевкина / Здоровье женщины. – 2007. – № 3. – С. 155 – 159.
8. Гречаніна О. Я. Передумови впровадження програми первинної профілактики генетичних дефектів / О. Я. Гречаніна, Л. С. Озерова, Ю. Б. Гречаніна [та ін.] / Ультразвукова перинатальна діагностика. – 2005. – Вип. 20. – С. 29 – 31.
9. Тимченко О. І., Гойда Н. Г., Турос О. І. та ін. Первинна профілактика природженої і спадкової патології. Методичні рекомендації. – К.: МОЗ України, АМН України, Укр.центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. – 2001. – 27с.
10. Гойда Н. Г. Наукове обґрунтування та розробка системи медико-санітарної допомоги жінкам з екстрагенітальною патологією: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Київ, 2000. – 34с.
11. Гордієнко І. Ю. Практичні підходи до пренатальної діагностики вродженої та спадкової патології / І. Ю. Гордієнко / Мистецтво лікування. – № 1. – 2007. – С. 27 – 32.
12. Максименко О. Б. Методичні підходи до розробки інтегративного показника оцінки репродуктивного здоров'я / Вісник соц. гігієни та охорони здоров'я України. – 2000. – С. 96 – 99.
13. Горovenko Н. Г. Роль спадкових факторів у розвитку перинатальної патології новонароджених / Н. Г. Горovenko, З. І. Россоха, С. В. Подольська / Сучасна педіатрія. – 2007. – Т. 1, № 14. – С. 162 – 168.
14. Надання медико-генетичної допомоги в Україні за 2001 рік. Центр медичної статистики МОЗ України. – Київ, 2002. – 84 с.
15. Бакунин С. В., Ярославский В. К. Инвазивные методы пренатальной диагностики врожденной и наследственной патологии во II триместре беременности. / Материнство и детство. – 1992. – №6 – 7. – С.3 – 5.
16. Грузинцева Н. А. Пренатальный мониторинг та аналіз раннього неонатального періоду у новонароджених з природженими вадами розвитку і високим ризиком спадкової патології / Н. А. Грузинцева, О. Я.Сенів / Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – № 2, ч. 1. – С. 90 – 93.
17. Гречаніна О. Я. Медична генетика / О. Я. Гречаніна, Р. В. Богатирьова, О. П. Волосовець. – К.: Медицина, 2007. – 534 с.

Отримано 23.12.13