

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.441-006.5-06:616.441-008.61

К. В. Савостьянов¹, Д. А. Чистяков¹, Н. А. Петунина², Л. В. Трухина², М. И. Балаболкин², В. В. Носиков¹**ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К РАЗВИТИЮ ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА В ПОПУЛЯЦИИ МОСКВЫ**Государственный научный центр РФ "ГосНИИгенетика" (дир. — член-корр. РАН В. Г. Дебабов)¹, кафедра эндокринологии и диабетологии (зав. — проф. М. И. Балаболкин) ФППО ММА им. И. М. Сеченова²

Патология щитовидной железы занимает первое место в структуре эндокринных заболеваний (0,5% населения), опережая даже сахарный диабет (0,4%). К числу наиболее распространенных заболеваний щитовидной железы относится диффузный токсический зоб (ДТЗ, болезнь Грейвса). В настоящем исследовании для нескольких возможных генов-кандидатов были разработаны полиморфные маркеры и проведено изучение ассоциации этих маркеров с развитием ДТЗ в русской популяции. Обследовали 78 больных с ДТЗ и 153 здоровых донора. Изучение ассоциации полиморфных микросателлитных маркеров D6S2414 и D6S1271, расположенных на хромосоме 6 среди генов главного комплекса гистосовместимости (локус MHC), показало, что оба маркера ассоциированы с ДТЗ.

Использование полиморфного маркера Ala17Thr гена сериновой эстеразы цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA4) также позволило обнаружить выраженную ассоциацию этого маркера с ДТЗ. Аллель Ala и генотип Ala/Ala повышают риск развития патологии (относительный риск — OR = 2,94 и 3,57 соответственно), тогда как носительство аллеля Thr и особенно гомозиготность по нему сцеплены с пониженным риском развития ДТЗ (OR = 0,34 и 0,28 соответственно). В случае полиморфного маркера His60Arg гена, кодирующего β -субъединицу большой многофункциональной протеосомы (LMP2), не обнаружено ассоциации этого маркера с ДТЗ. В случае полиморфного маркера Pro52Thr гена рецептора тиреотропина (TSHR) также не обнаружено ассоциации с ДТЗ в московской популяции. При сравнении распределения аллелей и генотипов полиморфного минисателлитного маркера, расположенного в интроне 2 гена антагониста рецептора интерлейкина-1, в группах здоровых доноров и больных с ДТЗ были показаны достоверные различия во встречаемости аллеля 2 и генотипов 2/4 и 4/4. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о важной роли локуса MHC, гена сериновой эстеразы цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA4) и гена антагониста рецептора интерлейкина-1 в развитии ДТЗ в популяции Москвы.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, гены-кандидаты, полиморфные маркеры, русская популяция Москвы.

Thyroid pathology ranks first in the incidence of endocrine diseases (0.5% of the general population), by passing ahead of even diabetes mellitus (0.4%). The most common thyroid diseases include diffuse toxic goiter (DTG) - Graves' disease. In this study, polymorphic markers were developed for some possible gene candidates and the association of these markers with the development of DTG was studied in a Russian population. A group of 78 patients with DTG and a group of 153 healthy volunteers were examined. Examining the association of the polymorphic microsatellite markers D6S2414 and D6S1271 located on chromosome 6 amongst the genes of the major histocompatibility complex (MNS locus) indicated that both markers are associated with DTG.

The use of the polymorphic marker Ala17Thr of a cytotoxic T-lymphocytic serine esterase gene (CTLA4) also could detect the marked association of this marker with DTG. The allele Ala and the genotype Ala/Ala increase a risk for the pathology (OR = 2.94 and 3.57, respectively) whereas the carriage of the allele Thr and particularly its homozygosity are linked with a lower risk for DTG (the relative risk (RR) is 0.34 and 0.28, respectively). In case of the polymorphic marker His60Arg if the gene encoding for the β -subunit of a large multifunctional proteasome (LMP2), there was no association with DTG in a Moscow population. Comparing the distribution of the alleles and genotypes of the polymorphic minisatellite marker arranged in the intron 2 of an interleukin-1 receptor antagonist gene in the groups of healthy volunteers and patients with DTG showed significant differences in the occurrence of allele 2 and genotypes 2/4 and 4/4. Thus, the findings suggest that the MNS locus, the cytotoxic T-lymphocytic serine esterase gene (CTLA4), and the interleukin-1 receptor antagonist gene (IL1RN) play an important role in the development of DTG in the population of Moscow.

Key words: diffuse toxic goiter, gene candidates, polymorphic markers, Moscow Russian population.

Диффузный токсический зоб (ДТЗ, болезнь Грейвса) и аутоиммунный тиреоидит (АИТ) относятся к аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы, многофакторная природа которых была установлена еще в 80-х годах прошлого века. Эти болезни щитовидной железы являются одними из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний. Они поражают до 0,5% населения и по своей встречаемости опережают даже сахарный диабет типа 1, причем женщины болеют ДТЗ в 9 раз чаще мужчин [10]. В развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы большую роль играет генетическая предрасположенность, что было обнаружено еще Бартелом в 1941 г. По его данным, более 40% пациентов имели семейный анамнез по патологии ЩЖ. Намного позже были обнаружены активация Т-лимфоцитов (CD4⁺) и/или снижение числа Т-супрессорных клеток (CD8⁺). Развитие аутоиммунного процесса приводит к появлению разнообразных антител к ряду аутоантигенов. Наиболее

значимыми из них являются антитела к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ), которые вызывают гипертиреоз, имитируя связывание ТТГ с рецептором. В связи с быстрым накоплением в последние годы данных о структурной организации генома человека и описанием множества полиморфных маркеров стало возможным изучение ассоциации потенциальных генов-кандидатов с наследственными заболеваниями, в том числе и с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы.

Известно, что при ДТЗ аутоантитела к рецептору ТТГ, которые часто называют тиреостимулирующими иммуноглобулинами, связываются с рецептором ТТГ [2], приводя к активации аденилатциклазы, увеличению синтеза и выброса гормонов, что и приводит к гипертиреозу. Поэтому ген рецептора ТТГ (TSHR) может рассматриваться в качестве гена-кандидата при ДТЗ. В положении 253 той области гена TSHR, которая кодирует внеклеточный домен рецепторной молекулы, обнаружен мо-

нонуклеотидный полиморфизм, приводящий к аминокислотному полиморфизму в положении 52 (остаток пролина или треонина — Pro52Thr) [12].

Общеизвестными маркерами всех аутоиммунных заболеваний являются гены главного комплекса гистосовместимости класса II, расположенные в локусе МНС (или HLA) на хромосоме 6p21. По всей видимости, участие локуса HLA в патогенезе ДТЗ связано с нарушениями иммунотолерантности. Аберрантная экспрессия молекул МНС в клетках, синтезирующих нативный тиреотропин (TSH), может приводить к появлению функциональных аутоантител к нему и индукции заболевания. Для анализа ассоциации локуса МНС с ДТЗ в данной работе использовали тетрануклеотидные микросателлитные маркеры D6S2414 и D6S1271, расположенные между генами МНС класса II.

Ассоциация с ДТЗ показана и для других генов, расположенных в локусе МНС, но не относящихся к генам HLA. Это семейство генов LMP, кодирующих субъединицы большой многофункциональной протеазы — сложного внутриклеточного фермента, осуществляющего процессинг антигенов. Ген LMP2, кодирующий β -субъединицу большой многофункциональной протеазы 2, осуществляет расщепление белков на пептиды, которые затем поступают в эндоплазматический ретикулум, где вступают во взаимодействие с молекулами МНС класса I. В этом гене обнаружен мононуклеотидный полиморфизм, приводящий к аминокислотному полиморфизму: остатки аргинина (R) или гистидина (H) в положении 60 аминокислотной последовательности — R60H [12].

Накоплены многочисленные данные об ассоциации и сцеплении гена CTLA4 (2q33) с рядом аутоиммунных заболеваний, в том числе с поражением щитовидной железы. Современная модель активации Т-клеток предполагает наличие 2 сигналов: 1-й, специфический сигнал поступает в момент связывания комплекса МНС с антигеном, находящимся на поверхности клетки, представляющей антиген, с Т-клеточным рецептором (TCR), а 2-й, неспецифический сигнал поступает после соединения другого рецептора Т-клетки (CD28) с его лигандами B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86), также находящимися на поверхности клетки, представляющей антиген. Часто 2-й сигнал называют коstimулирующим. Если оба сигнала поступили, то имеют место активация Т-клетки, секреция цитокинов и дальнейшая пролиферация Т-клетки. Однако ситуация усложнилась после обнаружения другого рецептора (CTLA-4) с противоположным действием, связывающегося с теми же лигандами B7-1 и B7-2, но переводящего Т-клетку в состояние "безответности" к данному антигену, называемое энергией, за которой следует программируемая смерть Т-клетки (апоптоз).

Нарушения в тонком взаимодействии рецепторов CD28 и CTLA-4 с лигандами B7-1 и B7-2 могут являться одной из причин аутоиммунных заболеваний. Например, это может произойти в том случае, если в клетках тимуса часть аутореактивных Т-лимфоцитов, которые должны быть уничтожены, избежит апоптоза. В этом случае уцелевшие аутореактивные Т-лимфоциты уходят на периферию и

до конца жизни могут не активироваться, однако возможен и другой вариант развития событий, при котором под воздействием внешних факторов могут произойти активация аутореактивных Т-лимфоцитов и развитие аутоиммунного заболевания. Ген CTLA4 является одним из наиболее вероятных генов-кандидатов, предрасполагающих к ДТЗ, и для изучения его ассоциации с ДТЗ использовали полиморфный маркер Ala17Thr (в положении 7 лидерного пептида), связанный с мононуклеотидным полиморфизмом (A → G) в положении 49 экзона 1 (A49G) [1, 7].

Аутоиммунные поражения щитовидной железы часто сопровождаются воспалительными процессами, поэтому в числе генов-кандидатов, вовлеченных в развитие ДТЗ, могут рассматриваться гены, продукты которых являются медиаторами воспалительной реакции. К ним относится ген антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL1RN), расположенный на хромосоме 2q14.2, внутри которого находится полиморфный минисателлит [4].

Материалы и методы

В группу популяционного контроля вошли 153 донора (81 мужчина и 72 женщины) без патологии щитовидной железы (средний возраст $36,4 \pm 10,4$ года). Другую группу составили 78 больных с ДТЗ (14 мужчин и 64 женщины) в возрасте $39,3 \pm 11,6$ года с длительностью заболевания $4,1 \pm 2,8$ года. Группа обследованных состояла из лиц, наблюдавшихся на кафедре эндокринологии и диабетологии ФППО ММА им. И. М. Сеченова.

Термостабильная ДНК-полимераза Taq получена от фирмы "Ферментас" (Вильнюс, Литва), протеиназа K — от фирмы "Merck" (Германия). Синтез олигонуклеотидных праймеров выполнен ОАО "Синтол" (Москва). Геномную ДНК выделяли из цельной крови больных посредством фенол-хлороформной экстракции после инкубации образцов крови с протеиназой K в присутствии 0,1% SDS [13].

ДНК амплифицировали методом ПЦР на термостатических блоках РНС-2 ("Techne", Великобритания) и "Терцик" (Россия) в 50 мкл реакционной смеси, содержащей буфер 1 или 2, по 0,2 мМ каждого dNTP, по 10 пмоль каждого из праймеров, 100–200 нг геномной ДНК и 1,0 ед. ДНК-полимеразы Taq. Буфер 1 содержал 67 мМ трис-HCl (pH 8,8), 16,6 мМ сульфат аммония и 0,1% твин-20. Концентрация хлорида магния зависела от амплифицируемого локуса. Буфер 2 содержал 10 мМ трис-HCl (pH 8,8), 50 мМ KCl и 1,5 мМ MgCl₂. При необходимости в реакционную смесь вносили ДМСО в конечной концентрации 10%.

На первой стадии ПЦР ДНК денатурировали при 94°C 3 мин, на конечной — проводили синтез 2-й цепи при 72°C 7 мин. В промежутке между данными стадиями осуществляли 25–35 циклов ПЦР в зависимости от локуса и количества исходной ДНК по трехступенчатой программе, включающей в себя денатурацию ДНК при 94°C 1 мин, отжиг праймеров в течение 1 мин и синтез 2-й цепи при 72°C 1 мин. Температура отжига праймеров зависела от амплифицируемого локуса. Условия ПЦР и

Таблица 1

Условия ПЦР и последовательность праймеров для амплификации полиморфных маркеров, использованных в данной работе

Полиморфный маркер	Прямой и обратный праймеры (5' → 3')	Источник	Буфер	MgCl ₂ , mM	Отжиг, °C
D6S2414 в локусе HLA	aactgggctgagatgtacca aaggagaggaatgtgtgtgc	[9]	2 (+10% ДМСО)	1,5	55
D6S1271 в локусе HLA	tagactgatgagcggtaccc cctggggtgtaattattgctg	[6]	1 (+10% ДМСО)	1,0	60
Ala17Thr гена CTLA4	cgaagagtgaagtgcacagg cacagtctttattcttcagcg	[5]	2 (+10% ДМСО)	1,5	60
Минисателлит в гене IL1RN	ctccgcaaccactccctat tcctggctgcacctaa	[8]	1	1,0	55
R60H в гене LMP2	gccaggaagagccgaaacaag gtgaaccgagtggttgcacagc	[14]	2 (+10% ДМСО)	1,5	60
Pro52Thr в гене TSHR	gaggatggagaaatagccccgag cactactcgggctgttattgag	[3]	2 (+10% ДМСО)	1,5	65

последовательности праймеров для амплификации исследованных локусов приведены в табл. 1.

Электрофоретическое разделение продуктов ПЦР проводили в 12% полиакриламидном геле, который затем окрашивали нитратом серебра [11].

Для идентификации аллелей полиморфного маркера гена LMP2 использовали рестриктазу HinfI, в случае полиморфного маркера гена CTLA4 — рестриктазу MboI и в случае полиморфного маркера гена TSHR — рестриктазу PstI. К 15 мкл амплифицированного фрагмента ДНК добавляли 2 мкл 10-кратного буфера, 2 мкл БСА (1 мг/мл) и 1—3 ед. фермента. Расщепление ДНК рестриктазами MboI и PstI проводили в буфере R, а рестриктазой HinfI — в буфере Y в течение 3—4 ч при 37°C.

Значимость различий между частотами аллелей и генотипов исследованных полиморфных маркеров в группах определяли с помощью точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони, учитывая число аллелей и генотипов. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для оценки роли генетического маркера (аллеля или генотипа) в развитии ДТЗ рассчитывали значения относительного риска (OR). OR = 1 рассматривали как отсутствие ассоциации, OR > 1 — как фактор риска и OR < 1 — как фактор, предохраняющий от развития патологии.

Результаты и их обсуждение

Для маркера D6S2414 было обнаружено 9 аллелей, содержащих от 5 до 13 повторов (по числу повторяющихся единиц gata). Значимыми оказались различия в распределении частот для аллелей 5, 6, 8, 12, причем содержание аллелей 5, 6 и 12 у больных было снижено, а аллеля 8 — повышено, что отражает величина OR, т. е. пациенты — носители аллелей 5, 6 и 12 в большей степени предрасположены к развитию ДТЗ, в то время как носители аллеля 8, по всей видимости, имеют меньший риск развития ДТЗ (табл. 2).

Для маркера D6S1271 было обнаружено 4 аллеля, содержащих от 10 до 13 повторов. У пациентов с ДТЗ достоверно повышена частота аллеля 10 по сравнению с контрольной группой. Аллель 10 обладает наибольшим значением OR (4,95). Следовательно, данный аллель можно рассматривать в ка-

честве своеобразного маркера повышенного риска развития ДТЗ. В то же время у больных существенно снижено содержание аллеля 13, характеризующегося минимальными значениями OR, что формально свидетельствует о его предохраняющей роли по отношению к раннему развитию аутоиммунной патологии. Достоверные различия показаны и в распределении генотипов маркера D6S1271. У пациентов с ДТЗ по сравнению с контролем существенно повышена доля генотипа 10/12. Носительство генотипа 10/12 ассоциировано с максимальным (OR = 4,99) риском развития ДТЗ.

Таким образом, наличие значимых различий во встречаемости 4 аллелей для маркера D6S2414 и 2 аллелей и 1 генотипа для маркера D6S1271 наглядно свидетельствует о выраженной ассоциации этих маркеров и окружающей их хромосомной области 6p21.31 с развитием ДТЗ в московской популяции.

Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера R60H гена LMP2 в группах с ДТЗ и в популяционном контроле выявил тенденцию к накоплению аллеля R и особенно генотипа RR (в 2,5 раза) у больных с ДТЗ по сравнению с контролем. Достоверным было лишь возрастание содержания генотипа RR, значимость которого исчезала при введении поправки Бонферрони (см. табл. 2). В настоящий момент не совсем ясно, ассоциирован ли полиморфный маркер R60H гена LMP2 с развитием ДТЗ. Во всяком случае, в популяции Москвы предрасполагающий эффект данного генотипа выражен сильнее, чем предохраняющая роль гомозигот HH, но при этом выраженная связь с патологией у полиморфного маркера R60H гена LMP2 отсутствует.

В нашей работе также обнаружена выраженная ассоциация полиморфного маркера Ala17Thr гена CTLA4 с ДТЗ. Из табл. 2 видно, что носители молекулярного варианта Т-клеточной эстеразы, несущей остаток аланина в положении 17 (аллель Ala17), и гомозиготные носители этого аллеля имеют повышенный риск развития ДТЗ (OR = 2,94 и 3,57 соответственно), тогда как носители аллеля Thr17 и особенно гомозиготные носители этого аллеля имеют пониженный риск развития ДТЗ в московской популяции (OR = 0,34 и 0,28 соответственно).

Таблица 2

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров в группах больных с ДТЗ и здоровых индивидов

Аллели и значимые генотипы	Частоты аллелей и генотипов		OR	Значения критерия Фишера	Значения критерия Фишера с учетом поправки Бонферрони
	здоровые	больные с ДТЗ			
D6S2414					
5	0,079	0,006	0,24	0,00035	0,00315
6	0,139	0,038	0,34	0,00043	0,00344
7	0,046	0,096	—	0,03044	> 0,05
8	0,089	0,173	2,37	0,00652	0,03912
9	0,175	0,237	—	> 0,05	—
10	0,199	0,250	—	> 0,05	—
11	0,156	0,154	—	> 0,05	—
12	0,106	0,026	0,33	0,00131	0,00917
13	0,010	0,019	—	> 0,05	—
D6S1271					
10	0,015	0,083	4,95	0,00199	0,00597
11	0,054	0,083	—	> 0,05	—
12	0,847	0,821	—	> 0,05	—
13	0,084	0,013	0,24	0,00178	0,00712
10/12	0,030	0,154	4,99	0,00326	0,02608
Ген CTLA4					
Ala	0,527	0,782	2,94	< 0,00001	< 0,00001
Thr	0,473	0,218	0,34	< 0,00001	< 0,00001
Ala/Ala	0,323	0,641	3,57	0,00003	0,00009
Thr/Thr	0,269	0,077	0,28	0,00087	0,00174
Ген LMP2					
H	0,763	0,679	—	> 0,05	—
R	0,237	0,321	—	> 0,05	—
RR	0,062	0,154	—	0,03540	> 0,05
Ген IL1RN					
2	0,280	0,385	—	0,02739	> 0,05
3	0,033	0,019	—	> 0,05	—
4	0,615	0,564	—	> 0,05	—
5	0,044	0,019	—	> 0,05	—
6	0,027	0,013	—	> 0,05	—
2/4	0,374	0,615	2,61	0,00139	0,0139
4/4	0,363	0,231	—	0,04460	> 0,05
Ген TSHR					
Pro	0,744	0,75	—	> 0,05	—
Thr	0,256	0,25	—	> 0,05	—

В интроне 2 гена IL1RN расположен полиморфный минисателлит, состоящий из повторяющихся звеньев размером 86 п. н. При генетическом анализе было выявлено 5 аллелей. Сравнительный анализ выявил достоверные различия в частотах аллеля 2 и 2 генотипов (2/4 и 4/4) между группой здоровых доноров и больными с ДТЗ. У последних содержание данного аллеля (38,5%) и гетерозигот 2/4 (61,5%) было существенно повышено, тогда как доля гомозигот 4/4 (23,1%) значительно уменьшена по сравнению с контролем. Таким образом, генотип 2/4 (OR = 2,61) может служить маркером риска развития ДТЗ (см. табл. 2). Возможно, ген IL1RN ассоциирован с ДТЗ в московской популяции.

Проведенный нами анализ полиморфного маркера Pro52Thr гена рецептора ТТГ не показал ассоциации с заболеванием (см. табл. 2). В настоящий

момент неясно, связано ли это с тем, что ген TSHR не вовлечен в патогенез ДТЗ, либо только с тем, что использованный нами полиморфный маркер не ассоциирован с ДТЗ. Нельзя исключить, что какой-либо другой полиморфный маркер в гене TSHR может быть ассоциирован с развитием аутоиммунного ДТЗ. В ближайшее время планируется осуществить анализ ассоциации с ДТЗ ряда других маркеров этого гена.

Выводы

1. Не обнаружено ассоциации между полиморфными маркерами R60H гена LMP2 и Pro52Thr гена TSHR и ДТЗ.

2. Изучена ассоциация с ДТЗ 2 полиморфных тетрауклеотидных микросателлитов D6S2414 и D6S1271, расположенных в области генов MHC. Выявлены достоверные различия в частотах встречаемости 4 аллелей маркера D6S2414 и 2 аллелей и 1 генотипа маркера D6S1271 в группах больных с ДТЗ и здоровых индивидов в московской популяции. При этом зафиксировано наибольшее значение OR для генотипа 10/12 маркера D6S1271, равное 4,99.

3. Одним из важнейших маркеров, связанных с предрасположенностью к ДТЗ, является полиморфный маркер Ala17Thr гена CTLA4, для всех аллелей и гомозиготных генотипов которого показана высокодостоверная ассоциация с ДТЗ. При этом обнаружена корреляция между носительством аллеля Ala17 и генотипа Ala/Ala и повышенным риском развития ДТЗ (OR = 2,94 и 3,57 соответственно), тогда как носительство аллеля Thr17 и особенно гомозиготы Thr/Thr коррелирует со сниженным (OR = 0,34 и 0,28 соответственно) риском развития ДТЗ.

4. Минисателлитный полиморфный маркер в гене IL1RN ассоциирован с развитием ДТЗ в московской популяции.

ЛИТЕРАТУРА

- Awata T., Kurihara S., Iitaka M. et al. // Diabetes. — 1998. — Vol. 47, N 1. — P. 128–129.
- De Roux N., Shields D. C., Misrahi M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 3483–3486.
- Deng G. Y., Muir A., Maclaren N. K., She J. X. // Am. J. Hum. Genet. — 1995. — Vol. 56. — P. 528–534.
- Donner H., Rau H., Walfish P. G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 1. — P. 143–146.
- <http://www.chlc.org/cgi-bin/Marker Search?GATA118F03>.
- <http://www.chlc.org/cgi-bin/Marker Search?GATA129G03>.
- Heward J. M., Allahabadia A., Sheppard M. C. et al. // Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 51, N 1. — P. 115–118.
- Marron M. P., Raffel L. J., Garchon H.-J. et al. // Hum. Mol. Genet. — 1997. — Vol. 6. — P. 1275–1282.
- Mathew C. G. P. // Methods of Molecular Biology / Ed. J. Walker. — Totowa, 1984. — Vol. 2. — P. 31–34.
- Roth C., Scortea M., Stubbe P. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 1997. — Vol. 105.
- Sajantilla A., Budowle B., Strom M. // Am. J. Hum. Genet. — 1992. — Vol. 50. — P. 816–825.
- Shimono N., Kohno Y., Yamaguchi K.-I. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1996. — Vol. 93, N 20. — P. 11074–11079.
- Sunthornthepvarakul T., Hayashi Y., Refetoff S. // Thyroid. — 1994. — Vol. 4, N 2. — P. 147–149.
- Tarlow J. K., Blakemore A. I. F., Lennard A. et al. // Hum. Genet. — 1993. — Vol. 91. — P. 403–404.

Поступила 19.02.04