

© Д. А. Ниаури, Л. Х. Джемлиханова,
Н. С. Осинская, Т. Э. Иващенко,
Е. А. Горвая, И. Ю. Султанов,
А. Н. Ткаченко

ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА КАТЕХОЛ-О-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ

УДК: 618.14-006.36:575

■ Целью работы явилось изучение частоты полиморфных вариантов гена катехол-о-метил трансферазы (COMT) у больных с миомой матки. Методом полимеразной цепной реакции исследованы частоты полиморфных аллелей гена COMT у 50 больных с миомой матки и у 100 человек из популяционной выборки. Показано, что наличие генотипа G/G по гену COMT связано с повышением риска развития миомы в 2,5 раза (OR 2,44, CI95:1,168-5,103), тогда как генотип A/A не ассоциирован с развитием лейомиомы.

■ **Ключевые слова:** миома матки; лейомиома; генетические исследования; ген катехол-о-метил трансферазы.

Введение

Заболевания, связанные с гиперпластическими процессами женской репродуктивной системы, можно отнести к заболеваниям с мультифакторным типом наследования. Для их возникновения и развития необходимо сочетанное воздействие генетических факторов и факторов окружающей среды. Такие болезни принято называть болезнями с наследственной предрасположенностью и в настоящее время они привлекают всё большее внимания в клинической практике и при медико-генетическом консультировании. В среднем около 10 % населения страдает болезнями с наследственной предрасположенностью, а их доля среди общего числа случаев наследственной патологии составляет около 90 % [6].

Генетическая предрасположенность к заболеванию формируется преимущественно как результат комбинации аллелей нескольких генов, которые могут быть вовлечены в развитие и модификацию проявлений патологического процесса [1, 3, 9, 10].

Частота заболеваний репродуктивной системы, вызванных гиперпластическими процессами, неуклонно растет. По данным различных исследований, частота миомы матки может достигать 77 % [2, 12, 17, 24].

Истинная частота опухоли превышает регистрируемую. Частота обнаружения миомы матки при аутопсии — до 50 %, при гистологическом исследовании удаленной матки частота случаев выявления заболевания в 2 раза превышает дооперационный уровень. В ряде случаев диагностика миомы матки на ранних стадиях ее формирования затруднена, и больные не всегда своевременно обращаются за медицинской помощью [8, 21, 23]. Хирургическому удалению миомы матки подвергаются от 50 до 70 % гинекологических больных [8, 21], причем выполнение органосохраняющей операции возможно и целесообразно не во всех случаях, а потеря репродуктивного органа является тяжелой социально-психологической травмой для женщины. Проблема усугубляется еще и тем, что большую группу среди оперируемых больных (24–26,8 %) составляют женщины репродуктивного возраста [2, 17].

В основе развития миомы матки лежат гормонально зависимые процессы пролиферации. В ходе многочисленных исследований было выявлено, что состояние рецепторного аппарата в миометрии определяет гормональную чувствительность ткани. К появлению и прогрессированию патологического процесса приводит не только соотношение типов рецепторов в пораженных тканях и их активность, но и взаимодействия на генном уровне, включающих гены факторов роста, онкогены и гены апоптоза [14, 15, 16, 17, 18].

Традиционно в развитии гормонально зависимых опухолей большое значение придают изменению метаболизма

стероидных гормонов. Появились сообщения о возможной ассоциации функционально «неполноценных» аллелей отдельных генов системы детоксикации, а также генов, ответственных за синтез и катаболизм стероидных гормонов с развитием генитального эндометриоза [7].

Данные о влиянии генов, регулирующих метаболизм стероидных гормонов на этиопатогенез миомы матки до сих пор остаются весьма противоречивыми. Поэтому, исследование полиморфизма генов, связанных с метаболизмом и рецепцией стероидных гормонов, является актуальным в настоящее время — с точки зрения возможностей предикции заболевания, прогнозирования клинического течения и уточнения показаний к хирургическому лечению.

Ген катехол-о-метил-трансферазы (*COMT*), кодирует белок, отвечающий за метаболизм стероидных гормонов (предполагается, что изменения в структуре этого гена могут обуславливать изменения катаболизма стероидных гормонов, таким образом вызывая изменения гормонального фона) [14, 26]. В настоящее время обнаружено три варианта распределения активности *COMT* в человеческой популяции: высокая (содержит два H аллеля), средняя (содержит H и L аллели), низкая (содержит два L аллеля). Показано, что у гомозигот — носителей аллеля с низкой активностью *COMT* риск развития рака молочных желез и гиперпластических процессов репродуктивной системы выше в 1,3–1,4 раза и возрастает еще значительно при увеличении индекса массы тела [14, 22].

Целью данной работы явилось изучение частоты полиморфных вариантов гена катехол-о-метил трансферазы (*COMT*) у больных с миомой матки и анализ их возможной ассоциации с клиническими проявлениями гиперпластических процессов органов репродуктивной системы женщин.

Материалы и методы

Методом полимеразной цепной реакции исследованы частоты полиморфных аллелей гена *COMT* у 50 больных с миомой матки и у 100 человек из популяционной выборки. Все обследованные были разделены на 2 группы:

В группу популяционного контроля вошли 100 женщин — популяционная выборка женщин одной расы, место рождения и проживания которых ограничивались одним регионом. Средний возраст — $36,54 \pm 3,64$ лет (от 22 до 50 лет).

Критериями включения в группу популяционного контроля для настоящего исследования стали:

- 1) возраст — старше 18 лет;
- 2) пол — женский;

- 3) раса — европеоидная;
- 4) регион проживания — северо-запад России;
- 5) добровольное участие в исследовании.

Основная группа: 50 женщин с миомой матки в возрасте от 27 лет до 66 лет (средний возраст $40,0 \pm 5,36$ лет). Длительность заболевания миомой матки к моменту операции составила в среднем 6,3 (от 8 лет до 1 года). Показания к оперативному лечению: быстрый рост миомы матки, планирование беременности, бесплодие, наличие сочетанной патологии яичников, рецидив заболевания, синдром хронических тазовых болей. Органосохраняющие операции (миомэктомия) выполнены 38 больным (76 %). Экстирпация и надвлагалищная ампутация матки выполнены у 12 женщин (24 %).

Проведенное обследование включало в себя клиничко-анамнестическое обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза, гистологическое исследование операционного материала. Диагноз во всех случаях верифицирован морфологически.

Возраст менархе в основной группе колебался от 11 до 16 лет, в среднем $13,05 \pm 0,55$. У 47 из обследованных женщин менструальный цикл на момент проведения оперативного лечения был регулярный (от 26 до 32 дней), 8 отмечали нарушения менструального цикла: межменструальные кровотечения — 1, альгоменорея — 2; гиперполименорея — 5 женщин (у всех женщин с гиперполименореей имелась множественная миома матки).

Бесплодие отмечено у 19 женщин, из них первичное — у 6, вторичное — у 13 женщин. Роды в анамнезе отмечали 32 женщины (64 %). Беременность и роды у 18 женщин протекали до выявления заболеваний, у 7 — на фоне диагностированной миомы матки, в двух случаях — после консервативной миомэктомии.

У двух женщин с диагнозом субмукозная миома матки произошло самопроизвольное прерывание беременности на сроке до 12 недель. Внематочная беременность имела место у 2 женщин с интрамурально-субмукозной локализацией миоматозных узлов.

У 11 женщин с миомой матки был отягощен наследственный анамнез — у матери была диагностирована миома матки.

Экстирпация и надвлагалищная ампутация матки были выполнены у 12 больных, что составило 24 %, у остальных проводилась консервативная миомэктомия.

Множественная миома матки выявлена у 16 женщин, что составило 32 %. Наиболее часто встречалась субсерозная форма заболевания $72,2 \pm 0,1$ %.

Таблица 1

Частоты аллелей гена *COMT* в группе женщин с миомой матки и женщин из популяционной выборки

Аллель	Женщины с миомой матки		Популяционная выборка	
	N	$h \pm S_h$	N	$h \pm S_h$
A	48	$44 \pm 4,8$	106	$51 \pm 3,5$
G	60	$56 \pm 4,8$	100	$49 \pm 3,5$
	108	100	206	100

С учетом результатов гистологического исследования послеоперационного материала выявлено сочетание миомы матки и аденомиоза у 7 женщин; сочетание миомы матки с наружным генитальным эндометриозом — у 9 женщин.

Образцы ДНК получали стандартным способом из лимфоцитов периферической крови, используя их для проведения ПЦР. Смесь для амплификации объемом 25 мкл включала 15 нМ каждого праймера, 67 мМ трис-НСl, рН 8,8, 16,6 мМ сульфата аммония, 6,7 мМ MgCl₂, 6,7 мкМ ЭДТА, 10 мМ меркаптоэтанола, 170 мкг BSA, 1,0 мМ каждого dNTP и 1U Taq-ДНК-полимеразы (производства «Бион», Москва).

Для амплификации фрагментов гена *COMT* использовали следующие условия ПЦР: после денатурации (94 °С, 7 мин) проводили 30 циклов амплификации в режиме: 94 °С — 40 с; 55 °С — 40 с; 72 °С — 1 мин (используемые модифицированные олигонуклеотиды с созданием сайта рестрикции: F 5'-CGGATGGTGGATTTCGCTcG-3'; R 5'-АСТАТСАССАГССССТСАГ-3'). Для идентификации аллелей гена *COMT* проводили расщепление полученного ПЦР продукта рестриктазой BstFNI, продукты рестрикции подвергали электрофорезу в 7,5 % полиакриламидном геле с последующей окраской этидиумбромидом и визуализацией в УФ свете.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы «GraphPad InStat, версия 3.05,32». При сравнении отдельных частот генотипов использовали критерий Фишера, при групповом сравнении — стандартный критерий χ^2 . Относительный риск (ОР) развития заболевания при определенном генотипе рассчитывали по стандартной формуле $OR = a/b \times d/c$, где а и b количество больных имеющих и не имеющих мутантный генотип соответственно, и с и d количество человек в контрольной группе имеющих и не имеющих мутантный генотип соответственно. ОР указан с 95 % доверительным интервалом. Границы доверительного интервала вычисляли по формулам $OR_{min} = OR^{(1-1,96/\sqrt{\chi^2})}$ и $OR_{max} = OR^{(1+1,96/\sqrt{\chi^2})}$.

Таблица 2

Частоты генотипов по гену *COMT* в группе женщин с миомой матки и женщин из популяционной выборки

Генотип	Женщины с миомой матки		Популяционная выборка		OR (CI95%)	P
	N	%	N	%		
A/A	14	26	23	22	0,82 0,382–1,766	0,69
A/G	20	37	60	58	2,37 1,205–4,669	0,01
G/G	20	37	20	20	2,44 1,168–5,103	0,02
Всего	54	100	103	100		

Результаты

Проанализированы частоты аллелей полиморфного варианта A108G гена *COMT* у пациенток с миомой матки и женщин из популяционной выборки (табл. 1).

Частота аллеля А в группе с миомой матки составляет 44 %, (48/108), а в популяционной выборке 50 % (106/206), частота аллеля G в группе с миомой матки и в популяционной выборке составляет 56 % (60/108) и 49 % (100/206) соответственно. Сравнительный анализ частот аллелей гена *COMT* между группой женщин с миомой матки и женщин из популяционной выборки не выявил статистически значимых различий ($\chi^2 = 1,394$, $p = 0,2$).

Проанализированы частоты генотипов по гену *COMT* у пациенток с миомой матки и женщин из популяционной выборки (табл. 2).

Распределение частот генотипов по гену *COMT* статистически значимо различалось между группой женщин с миомой матки и популяционной выборкой ($\chi^2 = 7,64$, $p = 0,02$, $df=2$). Генотип А/А выявлен в 14 образцах (26 %) в группе женщин с миомой матки и в 23 образцах (22 %) в популяционной выборке. Генотип А/Г в группе женщин с миомой матки выявлен в 20 случаях (37 %), а в популяционной выборке в 60 случаях (58 %). Количество пациенток с генотипом G/G в группе женщин с миомой матки составило 20 человек (37 %), а в популяционной выборке 20 человек (20 %) (табл. 2).

Выявлено достоверное повышение частоты генотипа G/G в основной группе ($p = 0,02$), тогда как частота генотипа А/Г достоверно повышена в группе сравнения ($p = 0,01$). Генотип А/А встречался с одинаковой частотой в обеих группах исследованных женщин.

Обсуждение

Генетический аспект теорий этиопатогенеза гиперпластических процессов основывается на

изменении экспрессии генов, ассоциированных с нозологической формой заболевания или появлении полиморфных вариантов гена (нескольких аллелей, мутаций), которые могут изменять их функциональную активность.

В настоящее время принято считать, что миома является моноклональной гормонально-зависимой опухолью. В постменопаузе рост миомы замедляется и наблюдается инволюция миоматозных узлов. Выделены рецепторы половых стероидных гормонов, которые присутствуют в пораженных тканях в различных количествах. Вопросы рецепции половых стероидных гормонов в тканях миомы матки и интактном миометрии активно изучаются [12, 13, 15, 19, 25].

Известно, что в метаболизм эстрогенов вовлечены продукты многих генов, среди которых выделяют гены, кодирующих ферменты первой и второй фаз детоксикации (*CYP1A1*, *CYP1B1*, *CYP3A4*, *COMT*, *GST*) [4, 5, 11, 24].

Катехол-О-метилтрансфераза катализирует перенос метильной группы с S-аденозилметионина на катехоламины, таким образом участвуя в катаболизме катехоламинов (адреналина, норадреналина, дофамина), катехолэстрогенов и катехоловых лекарств, используемых при лечении гипертонии, астмы, и болезни Паркинсона. Существуют два основных пути инактивации катехолэстрогенов. Первый путь — конъюгирование хинонов катехолэстрогенов с глутатионом. Участие в регуляции данного процесса принимает фермент глутатион-S-трансфераза, который кодируется суперсемейством генов, расположенных на разных хромосомах. Этот фермент, предотвращающий генотоксические и канцерогенные эффекты хинонов и катехолэстрогенов, является интегральной частью биохимической защитной системы организма, обезвреживающей липофильные, мутагенные, токсические, канцерогенные соединения.

Другой путь инактивации катехолэстрогенов осуществляется за счет фермента катехол-О-метилтрансферазы путём метилирования катехолэстрогенов

Ген, кодирующий белок катехол-О-метилтрансферазу, картирован на длинном плече 22 хромосомы в области 11.22.

Катехол-О-метилтрансфераза, метилируя 2-гидроксиэстрадиол, повышает концентрацию 2-метоксиэстрадиола (2-MeO-E2), который, в свою очередь, обладает антипролиферативной, цитостатической деятельностью, а также уменьшает возможность повреждения ДНК, то есть обладает противоопухолевой активностью. С другой стороны катехол-О-метилтрансфераза преобразует 2-гидроксиэстроген (2ОНЕ2) в

2-метоксиэстроген. 2-гидроксиэстроген во многих тканях работает как антиэстроген.

Трансверсия G на A в четвёртом экзоне гена *COMT* приводит к замене аминокислоты валин на метионин в 158 положении белка, определяя таким образом, полиморфизм данного гена. Данный полиморфный вариант гена *COMT* является функционально значимым. У людей с генотипом A/A ферментативная активность 2-метоксиэстрадиола снижена [20], тогда как при генотипе G/G катехол-О-метилтрансфераза эффективнее и быстрее преобразует 2-гидроксиэстроген в его метилированную форму и, таким образом, снижает количество антиэстрогена, то есть создаёт высокий эстрогеновый фон. Для людей, имеющих генотип A/A характерен низкий эстрогеновый фон [14].

Согласно полученным нами данным, A/A генотип по гену *COMT* не ассоциирован с развитием лейомиомы в исследованной группе женщин. При этом наличие генотипа G/G повышает риск развития миомы матки в 2,5 раза (OR 2,44, CI95:1,168-5,103).

Поиск возможной ассоциации миомы матки и полиморфизма гена *COMT* проводились немецкими и австрийскими авторами [18]. По их данным, полиморфный вариант A108G не ассоциирован с миомой матки. Тогда как американские исследователи [14] показали, что генотип G/G (Val/Val) ассоциирован с развитием миомы матки, что согласуется с нашими данными. Можно предположить, что при генотипе G/G по гену *COMT* катехол-О-метилтрансфераза эффективнее и быстрее преобразует 2-гидроксиэстроген в его метилированную форму и, таким образом, снижает количество антиэстрогена, то есть создаёт высокий эстрогеновый фон. У женщин с данным генотипом, то есть с высокой активностью катехол-О-метилтрансферазы риск развития миомы матки повышен в 2,5 раза.

Противоречие полученных нами результатов некоторым данным литературы позволяет сделать заключение о необходимости дальнейших исследований данного вопроса. Однако следует признать, что окончательный вывод о связи полиморфизма гена *COMT* с миомой матки может быть сделан лишь после детального описания молекулярных механизмов возникновения и развития миомы матки.

В случае подтверждения полученных результатов при большем числе наблюдений анализ полиморфизма гена *COMT* можно будет рекомендовать в качестве прогностического теста для оценки риска развития гиперпластических процессов миометрия, в частности миомы матки. В дальнейшем генетические исследова-

ния позволят оптимизировать тактику ведения больных, выбор объема оперативного вмешательства, определить методы послеоперационной реабилитации; профилактики развития множественных гиперпластических процессов матки и их рецидивирующего течения.

Литература:

1. Аллельные формы гена бета-цепи интегрин как фактор генетической предрасположенности к некоторым гинекологическим заболеваниям / Гигаги О. О. [и др.] // Вестник РУДН. — 2003. — № 5(24). — С. 33–40.
2. Антропова Е. Ю., Тухватуллина Л. М. Эмболизация маточных артерий в лечении больных миомой матки // Трудный пациент. — 2006. — № 9. — С. 33–35.
3. Ассоциация промоторных генотипов *MMP-1* и *PAI-1* с патологией клеточной пролиферации у больных с лейомиомой матки / Морозова Е. Б. [и др.] // Молекулярная медицина. — 2006. — № 1. — С. 52–58.
4. Генетические факторы предрасположенности к аденомиозу / Голубева О. В. [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2007 — Т. LVI., Вып. 2. — С. 24–30
5. Голубева О. В. Клинический и молекулярно-генетический анализ генитального эндометриоза: автореф. дис... канд. мед. наук. — СПб., 2007.
6. Иванов В. И. Генетика. — М.: Академкнига, 2007.
7. Редеконн С. О. Роль полиморфизма гена *GSTP1* в развитии миомы матки у женщин, работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов: материалы временных коллективов // Всероссийская 69-я итоговая научная студенческая конференция, посвященная 200-летию со дня рождения Н. И. Пирогова: сборник статей. — Томск, 2010.
8. Сидорова И. М. Миома матки: современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. — М.: МИА, 2003.
9. Современные представления о молекулярно-генетических основах миомы матки / Егорова О. В. [и др.] // Мед. генетика. — 2007. — № 9. — С. 11–16.
10. Степанова Н. Р. Генетические детерминанты гиперпластических заболеваний матки коренных жителей Якутии: автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2007.
11. Швед Н. Ю. Роль генов «внешней среды» в патогенезе и лечении эндометриоза: автореф. дис... канд. биол. наук. — СПб., 2006.
12. A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil (J867) inhibits proliferation and induces apoptosis in cultured human uterine leiomyoma cells in the absence of comparable effects on myometrial cells / Chen W. [et al.] // Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, № 4. — P. 1296–1304.
13. Activin-A and myostatin response and steroid regulation in human myometrium: disruption of their signalling in uterine fibroid / Ciarmela P. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol. 96, № 3. — P. 755–765.
14. Catechol-O-methyltransferase polymorphism is associated with increased uterine leiomyoma risk in different ethnic groups / Al-Hendy A. [et al.] // J. Soc. Gynecol. Investig. — 2006 — Vol. 13, № 2. — P. 136–144.
15. Comparative analysis of the *ERα/ERβ* ratio and neurotensin and its high-affinity receptor in myometrium, uterine leiomyoma, atypical leiomyoma, and leiomyosarcoma / Rodriguez Y. [et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol. — 2011. — Vol. 30, № 4. — P. 354–363.
16. Frequency of known gene rearrangements in endometrial stromal tumors / Chiang S. [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. — 2011. — Vol. 35, № 9. — P. 1364–372.
17. Genotype distribution of estrogen receptor-alpha gene polymorphisms in Italian women with surgical uterine leiomyomas / Massart F. [et al.] // Fertil. Steril. — 2001. — Vol. 75, № 3. — P. 567–570.
18. Genotype distribution of estrogen receptor-alpha, catechol-O-methyltransferase, and cytochrome P450 17 gene polymorphisms in Caucasian women with uterine leiomyomas / Denschlag D. [et al.] // Fertil. Steril. — 2006. — Vol. 85, № 2. — P. 462–467.
19. Histone deacetylase 6 regulates estrogen receptor alpha in uterine leiomyoma / Wei L. H. [et al.] // Reprod. Sci. — 2011. — Vol. 18, № 8. — P. 755–762.
20. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme / Lotta T. [et al.] // Biochemistry. — 1995. — Vol. 34. — P. 4202–210.
21. Leiomyoma-related hospitalization and surgery: prevalence and predicted growth based on population trends / Wechter M. E. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2011. — Vol. 205, № 5. — P. 492–495.
22. Low-penetrance genotypes and gene-environment interactions / Willett W. C. [et al.] // Breast Cancer Causes. — 2008. — Vol. 5. — P. 2046–2048.
23. Munro M. G. Uterine leiomyomas, current concepts: pathogenesis, impact on reproductive health, and medical, procedural, and surgical management // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. — 2011. — Vol. 38, № 4. — P. 703–731.
24. Polymorphisms of *CYP17A1*, *CYP19*, and androgen in Brazilian women with uterine leiomyomas / Rosa F. E. [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. — 2008 — Vol. 46, № 6. — P. 814–823.
25. Progesterone receptor regulates Bcl-2 gene expression through direct binding to its promoter region in uterine leiomyoma cells / Yin P. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92, № 11. — P. 4459–4466.
26. The catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphism and prevalence of uterine fibroids / de Oliveira E. [et al.] // Maturitas. — 2008. — Vol. 60, № 3–4. — P. 235–238.

Статья представлена Э. К. Айламазяном, ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

CATECHOL-O-METHYLTRANSFERASE POLYMORPHISM IN FEMALE WITH UTERINE LEIOMYOMAS

Niauri D. A., Dzhemlikhanova L. K.,
Osinovskaya N. S., Ivaschenko T. E., Sultanov I. Y.,
Gorovaya E. A., Tkachenko A. N.

■ **Summary:** The basic concern of the research is analysis of Catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism (G/A transition in exon 4) frequency in female with uterine

leiomyomas. For the test of COMT gene in 50 female with uterine leiomyoma and in 100 female from population-based control group polymerase chain reaction (PCR) method was used. Revealed that G/G genotype is associated with 2,5-fold increased risk of uterine leiomyoma (OR 2,44, CI95:1,168-5,103), while A/A genotype was not associated with the risk of uterine leiomyoma at all.

■ **Key words:** uterine fibroid; leiomyoma; genetic research; Catechol-O-methyltransferase gene; COMT.

■ Адреса авторов для переписки

Ниаури Дарико Александровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии Санкт-Петербургского государственного университета. Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет, Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9. **E-mail:** d.niauri@mail.ru.

Джемликханова Ляйля Харрьасовна — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Санкт-Петербургского государственного университета. Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет, Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9. **E-mail:** dzhemlikhanova_l@mail.ru.

Осиновская Наталья Сергеевна — к. б. н., научный сотрудник лаборатории пренатальной диагностики врожденных и наследственных болезней. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 99034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** natosinovskaya@mail.ru.

Иващенко Татьяна Эдуардовна — д. б. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории пренатальной диагностики врожденных и наследственных болезней. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Султанов Искендер Юрьевич — лаборант лаборатории пренатальной диагностики врожденных и наследственных болезней. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Горовая Екатерина Андреевна — ординатор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Санкт-Петербургского государственного университета. Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет, Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9. **E-mail:** katherinabez@mail.ru.

Ткаченко Антонина Николаевна — студентка 6 курса Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9. **E-mail:** zajchonok-lapka@rambler.ru.

Niauri Dariko Alexandrovna — MD, PhD professor, the head of obstetrics, gynecology and reproductology department, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University. St. Petersburg State University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. 199034, Russia, St. Petersburg, Universitetskay nab., 7/9. **E-mail:** d.niauri@mail.ru.

Dzhemlikhanova Lyailya Kharryasovna — MD, PhD, curriculum director, associate professor of the department of obstetrics, gynecology and reproductology, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University. St. Petersburg State University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. 199034, Russia, St. Petersburg, Universitetskay nab., 7/9. **E-mail:** dzhemlikhanova_l@mail.ru.

Osinovskaya Natalya Sergeevna — Ph.D, senior research fellow of laboratory of prenatal diagnostics of congenial and hereditary diseases. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskay Line, 3. **E-mail:** natosinovskaya@mail.ru.

Ivaschenko Tatyana Eduardovna — Dr.Sci, Prof., Leading Researcher of the laboratory of prenatal diagnostics of congenial and hereditary diseases. Ott's Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Sultanov Iskender Yuryevich — assistant of laboratory of prenatal diagnostics of congenial and hereditary diseases. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskay Line, 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Gorovaya Ekaterina Andreevna — MD. St. Petersburg State University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. 199034, Russia, St. Petersburg, Universitetskay nab., 7/9. **E-mail:** katherinabez@mail.ru.

Tkachenko Antonina Nicolaevna — student (6-th cours). St. Petersburg State University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. 199034, Russia, St. Petersburg, Universitetskay nab., 7/9. **E-mail:** zajchonok-lapka@rambler.ru.