

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.05

УДК 575.162

А.М. Чердонова, Н.А. Барашков, Ф.М. Терютин,
В.Г. Пшенникова, Т.В. Борисова, А.А. Никанорова,
А.В. Соловьев, Г.П. Романов, С.А. Федорова

НОВАЯ МУТАЦИЯ В ГЕНЕ COL4A5 В ЯКУТСКОЙ СЕМЬЕ С СИНДРОМОМ АЛЬПОРТА

В данной работе представлен случай новой гемизиготной мутации в гене COL4A5 в якутской семье с синдромом Альпорта. В исследовании приняли участие GJB2-негативные пациенты с разной степенью тугоухости и глухотой, проживающие в Республике Саха (Якутия). Из этой выборки были отобраны братья, в анамнезе которых сочетались нарушения слуха и почек. Для одного из сибсов было проведено полное секвенирование экзона, в результате которого была обнаружена новая гемизиготная мутация c.2375delA p.(Asp792fs) в 29-м экзоне гена COL4A5 на длинном плече X-хромосомы (Xq22). Данная мутация была также обнаружена у сибса с помощью ПЦР-ПДРФ анализа.

Ключевые слова: синдром Альпорта, новая мутация, Якутия, ген COL4A5.

This paper presents a case with a novel hemizygous mutation in the COL4A5 gene in a Yakut family with Alport syndrome. The study involved 228 GJB2-negative patients with varying degrees of hearing loss and deafness living in the Republic of Sakha (Yakutia). Brothers were selected from this sample with a history of similar hearing and kidney impairments. For one of the sibs, a complete exome sequencing was performed, which resulted in the discovery of a new hemizygous mutation c.2375delA p.(Asp792fs) in exon 29 of the COL4A5 gene on the long arm of the X chromosome (Xq22). This mutation was also detected in sibling using PCR-RFLP analysis.

Keywords: Alport syndrome, novel mutation, Yakutia, COL4A5 gene.

Введение. Синдром Альпорта (СА) – это наследственное прогрессирующее заболевание почек, ассоциированное с сенсоневральной потерей слуха и аномалиями зрения [4]. Распространенность СА в мире оценивается в 1 на 50000 новорожденных [16]. В России же частота СА, по эпидемиологическим данным, составляет 17:100000 населения [1]. СА вызывается мутациями в генах COL4A3, COL4A4 и COL4A5, расположенных на длинном плече X-хромосомы (Xq22), которые кодируют $\alpha 3$, $\alpha 4$ и $\alpha 5$ цепи

коллагена типа IV [10]. Мутации в этих генах вызывают структурные аномалии и нарушения функций базальных мембран клубочков почек, улитки, а также являются причиной некоторых зрительных аномалий с поражением роговицы, хрусталика и сетчатки глаз [11].

Встречаются три типа наследования СА: аутосомно-рецессивное, аутосомно-доминантное и X-сцепленное. Наиболее распространенным из них является X-сцепленный тип наследования (OMIM #301050), который встречается в 80-85% случаев СА [9, 11]. Этот тип СА вызывается мутациями в гене COL4A5 и в некоторых случаях мутациями в гене COL4A6, который располагается по соседству с 5'-концом от гена COL4A5 [3]. У ~14% пациентов с СА встречается аутосомно-рецессивный тип наследования (OMIM #203780), вызываемый мутациями в генах COL4A3 и COL4A4 в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии [9]. И примерно у 1% пациентов с СА наблюдается аутосомно-доминантный тип наследования (OMIM #104200), обусловленный мутациями в генах COL4A3 и COL4A4 [9].

Типичными диагностическими признаками СА являются персистирующая гематурия, двусторонняя нейросенсорная глухота, случаи почечных заболеваний в семье и зрительные аномалии [2]. Среди пациентов с синдромом Альпорта чаще всего терминальная стадия почечной недостаточности (ТСПН) развивается у мужчин. Так, ТСПН может развиться до 40 лет

у 90% мужчин и 12% женщин с СА [16]. Для 50% мужчин требуется диализ или трансплантация почек до 30 лет [16]. Глухота и зрительные аномалии отмечаются у 80-90% и 40% мужчин с X-сцепленным синдромом Альпорта (ХССА) соответственно [12]. Однако редко можно найти случаи СА со всеми перечисленными признаками ввиду возрастного проявления некоторых из них. Например, нейросенсорная тугоухость наблюдается в позднем возрасте и приблизительно 90% мужчин и 10-15% женщин теряют слух к 40 годам [19, 20].

В этой статье мы описываем случай новой гемизиготной мутации в гене COL4A5 в якутской семье с синдромом Альпорта.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 228 GJB2-негативных пациентов с разной степенью тугоухости и глухотой, проживающих в Республике Саха (Якутия). Из них 55,7% были женщины со средним возрастом 27 лет и 44,3% – мужчины, средний возраст которых равен 25 лет. Больше половины пациентов (58,4%) были якуты, 19,5% – русские, 9,3 – другие национальности и 12,8% метисы. Из этой выборки были отобраны братья, в анамнезе которых сочетались нарушения слуха и почек (рис.1, в, II:1, II:2). Отмечалось, что братьям был назначен гемодиализ из-за терминальной стадии почечной недостаточности. При сборе анамнеза было выяснено, что мать (рис.1, в, I:2) также имела схожие нарушения слуха и почек. Таким образом, по совокупности

Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, г. Якутск: **ЧЕРДОНОВА Александра Матвеевна** – аспирант, cherdonovasasha96@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4168-9516, **БОРИСОВА Туяра Валерьевна** – аспирант, borisovavt96@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5019-067X, **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – к.б.н., с.н.с., nelloann@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0914-3609, **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – м.н.с., gpromanov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2936-5818, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с., sardaanafedorova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6952-3868, ФГБУ ЯНЦ КМП, г. Якутск: **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6984-7934, **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., с.н.с., rest26@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8659-0886, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., psennikovavera@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6866-9462, **НИКАНОРОВА Алена Афанасьевна** – н.с., nikanorova.alena@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7129-6633.

полученных анамнестических данных был предположен диагноз синдром Альпорта.

Для пробанда II:1 (рис.1, в) было проведено полное секвенирование экзона. Анализ проведен методом парно-концевого чтения (2x100 п.о.) со средним покрытием не менее 70-100x. Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям генов человека. Обработка данных секвенирования проведена с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству.

Поиск частоты мутации c.2375delA p.(Asp792fs) в 29-м экзоне гена COL4A5 (chrX:107850101GA>G, NM_033380.2) был проведен с помощью ПЦР-ПДРФ анализа. Для амплификации фрагментов в 29-м экзоне гена COL4A5 (281 п.н.) были использованы mismatch-праймеры (F).

Поиск частоты мутации c.2375delA p.(Asp792fs) в 29-м экзоне гена COL4A5 (chrX:107850101GA>G, NM_033380.2) был проведен с помощью ПЦР-ПДРФ анализа. Для амплификации фрагментов в 29-м экзоне гена COL4A5 (281 п.н.) были использованы mismatch-праймеры (F) 5' -CCCCATGGAAGGAAAAGTA-3' и (R) 5' -ATTCCAGACCTCAGGTGATCC-3'. Для рестрикции использовали эндонуклеазу *Hinf I* с сайтом рестрикции G↓ANTC.

3D-визуализация экспериментальной пространственной структуры белка человека Collagen alpha-5(IV) chain (UniProtKB – P29400 (CO4A5_HUMAN)) проведена с помощью программы AlphaFold (<https://alphafold.ebi.ac.uk/entry/P29400>). С помощью Colab notebook был получен PDB файл белка с мутацией c.2375delA p.(Asp792fs). Визуализация нормальной и укороченной α5-цепи коллагена IV проведена с помощью программы PyMol (PyMOL Molecular Graphics System).

Исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (протокол № 16, 16 апреля 2015 г.).

Результаты и обсуждение. В результате полноэкзомного секвенирования нами была обнаружена новая гемизиготная мутация в 29-м экзоне гена COL4A5 (транскрипт NM_033380.2)

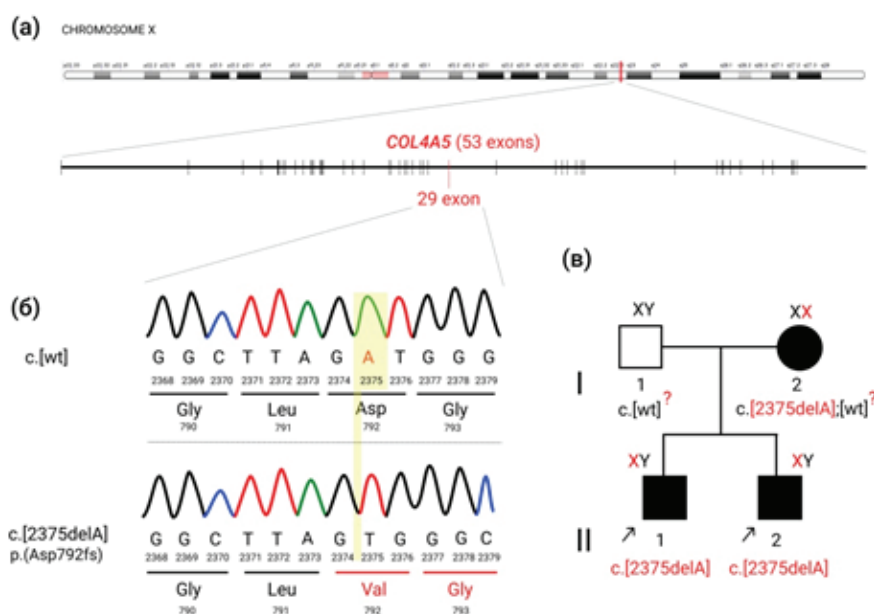


Рис. 1. Мутация c.2375delA p.(Asp792fs) гена COL4A5: а - локализация гена COL4A5 в длинном плече X-хромосомы (q22.3); б - секвенограмма мутации c.2375delA со сдвигом рамки считывания, при делеции аденина (A) аспарагиновая кислота (Asp - GAT) заменяется на валин (Val - GTG); в - родословная с мутацией c.2375delA: квадратами обозначены мужчины, кругами – женщины; черным цветом обозначены пациенты с мутацией c.2375delA; стрелками указаны пробанды; ? - точный генотип неизвестен

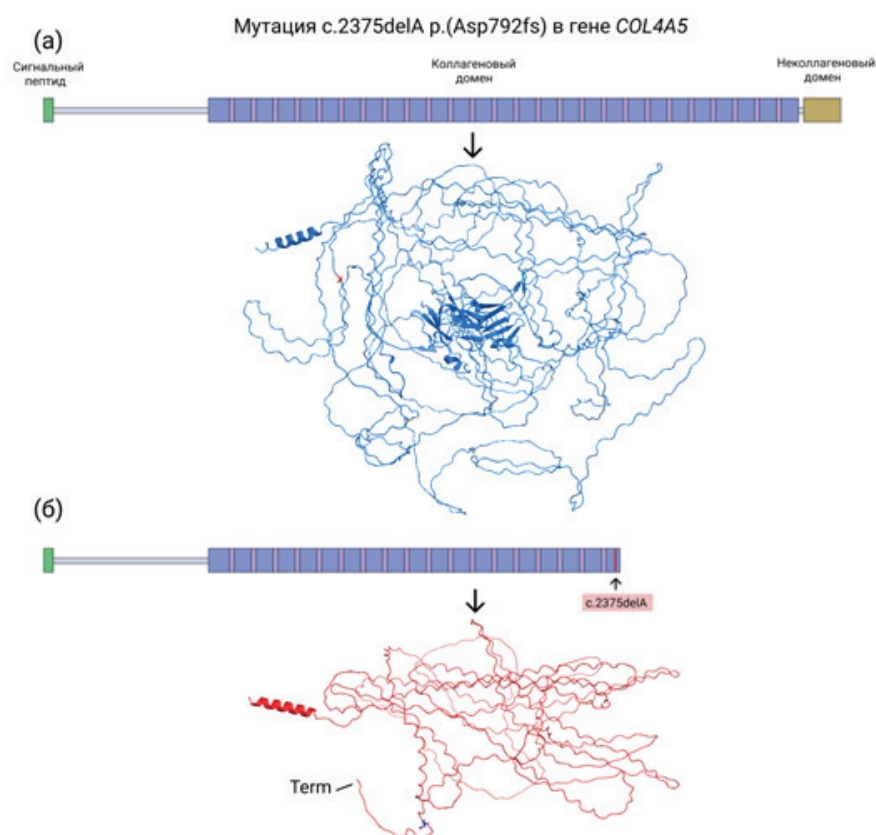


Рис. 2. Ген COL4A5 в норме и с мутацией c.2375delA p.(Asp792fs) и образующаяся в результате трансляции α5-цепь коллагена типа IV: а - схематический рисунок гена COL4A5 и образующаяся нормальная α5-цепь коллагена типа IV; б – укороченная (отсутствует часть коллагенового домена и полностью NC-домен) α5-цепь коллагена типа IV в результате мутации c.2375delA p.(Asp792fs) в гене COL4A5

c.2375delA p.(Asp792fs). Данная делеция вызывает сдвиг рамки считывания, в результате которого в 792-м аминокислотном положении происходит замена аспарагиновой кислоты на валин (рис.1, б), что приводит к возникновению преждевременного стоп-кодона в 30-м экзоне в 818-м положении последовательности аминокислот.

Выявленная мутация также была обнаружена в гемизиготном состоянии у пробанда II:2 (рис.1, в). У пораженных членов семьи в анамнезе присутствовали схожие симптомы (снижение слуха и заболевание почек). Эти данные указывают на то, что выявленная новая мутация в гене *COL4A5* может являться причиной синдрома Альпорта. В выборке из 226 *GJB2*-негативных пациентов с нарушениями слуха данная мутация не была обнаружена.

Ген *COL4A5* состоит из 51 экзона и кодирует $\alpha 5$ -цепь коллагена типа IV, состоящую из 1685 аминокислот. 3D-моделирование структуры $\alpha 5$ -цепи коллагена типа IV показало, что в результате мутации c.2375delA p.(Asp792fs) исчезает часть коллагенового домена и полностью NC1 домен (рис.2, б). Известно, что сборка гетеротримеров инициируется благодаря взаимодействиям NC1 доменов [5, 7, 15]. Удаление данного участка гена может способствовать нарушению сборки необходимого гетеротримера ($\alpha 3\alpha 4\alpha 5$) для правильного функционирования базальной мембраны в тканях клубочков почек, улитки, глаз.

Известно, что только 10-15% детей с ХССА имеют мутации *de novo* [12]. В случае с нашими пациентами данная мутация, вероятнее всего, была передана от матери к обоим сыновьям, что исключает возникновение данной мутации *de novo* у пробанда и сибса, но не исключает вероятности возникновения данного варианта *de novo* у их матери.

У нас не было возможности проанализировать ДНК родителей пробанда, но известно, что их мать также страдала заболеванием почек. Женщины, гетерозиготные по мутациям в гене *COL4A5*, также могут иметь синдром Альпорта: некоторые из них могут иметь все явные признаки СА, как и у мужчин (проблемы со слухом, почечная недостаточность, зрительные аномалии), другие могут быть затронуты лишь в минимальной степени, и большинство могут оставаться здоровыми в течение всей жизни [6, 17]. Так, в одном исследовании было проведено сравнение характеристик женщин и девочек с доказанными мутациями

в гене *COL4A5* с характеристиками гемизиготных мальчиков и мужчин из 195 семей [19]. Было показано, что 95% гетерозиготных девочек и женщин имели гематурию. Протеинурия, потеря слуха и глазные аномалии развивались у 75%, 28 и 15% гетерозигот соответственно. Вероятность развития терминальной стадии почечной недостаточности до 40 лет составляла 12%, а глухоты - 10%. Риск прогрессирования терминальной стадии почечной недостаточности у женщин возрастает после 40 лет [19].

Причиной такого широкого спектра патологических фенотипов у женщин с гетерозиготными мутациями в гене *COL4A5* предположительно является X-инактивация, которая используется клетками млекопитающих для выравнивания дозы генов между самкой XX и самцом XY [8, 13]. На очень раннем этапе развития у особей женского пола либо материнская, либо отцовская X-хромосома случайным образом блокируется с помощью сложного клеточного механизма [13, 18]. Этот выбор инактивации передается всем клеткам потомства, в результате чего организм женщины представляет собой мозаику клеток с активной либо материнской, либо отцовской X-хромосомой [8, 13]. Предполагается, что у гетерозиготных женщин с тяжелыми фенотипами может инактивироваться здоровая хромосома, которая может объяснить преимущественную экспрессию мутантного аллеля [14]. Ранее была проведена детекция количества мРНК *COL4A5* в почках и лейкоцитах у женщины с двумя миссенс-мутациями в этом гене, которая страдала заболеванием почек. При этом была обнаружена корреляция тяжелого фенотипа синдрома Альпорта (пациентке была сделана трансплантация почек) с отсутствием детектируемых количеств мРНК *COL4A5* с нормальной последовательностью в почках и лейкоцитах [14].

Заключение. Выявление новых мутаций при СА и связанных с ними фенотипов очень важно для уточнения их клинической значимости, прогноза заболевания, проведения ранней ДНК-диагностики и медико-генетического консультирования семей с СА в Якутии. Полученные результаты дополняют имеющуюся в литературе информацию о молекулярно-генетических механизмах возникновения СА.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FSRG-2020-0016) и гранта РФФИ 20-015-00328_A.

Литература

1. Синдром Альпорта у ребенка 16 лет / А.В. Горохова, Е.В. Самсонова, Е.Ф. Аргунова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2017. – №3(59). – С. 122-123.
2. Alport syndrome in a 16-year-old child / A.V. Gorohova, E.V. Samsonova, E.F. Argunova, [et al.] // Yakut Medical Journal. - 2017. – No. 3 (59). – P. 122-123.
3. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome / K. Nozu, K. Nakanishi, Y. Abe, [et al.] // Clin Exp Nephrol. – 2019. – No. 23(2). – P. 158-168. doi:10.1007/s10157-018-1629-4
4. Alport syndrome and leiomyomatosis: The first deletion extending beyond COL4A6 intron 2 / V. Uliana, E. Marcocci, M. Mucciolo, [et al.] // Pediatric Nephrology. – 2011. – No. 26(5). – P. 717–724. https://doi.org/10.1007/s00467-010-1693-9
5. Alport, A.C. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis / A.C. Alport // Br Med J. – 1927. – No. 3454. – P. 504-506. doi: 10.1136/bmj.1.3454.504.
6. Cosgrove, D., Liu, S. Collagen IV diseases: A focus on the glomerular basement membrane in Alport syndrome / D. Cosgrove, S. Liu, // Matrix Biol. – 2017. – No.57-58. – P. 45-54. doi:10.1016/j.matbio.2016.08.005
7. Flinter, F.A., Chantler, C. The inheritance of Alport's syndrome. In: Spitzer A, Avner ED, eds. Inheritance of kidney and urinary tract diseases / F.A. Flinter, C. Chantler // Lancaster: Kluwer Academic Publishers. – 1990. – P. 107-120.
8. Hudson, B.G. The molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes: beacons for the discovery of the collagen IV family / B.G. Hudson // J Am Soc Nephrol. – 2004. – No.15(10). – P. 2514-2527. doi: 10.1097/01.ASN.0000141462.00630.76.
9. Lyon, M.F. X-chromosome inactivation and human genetic disease / M.F. Lyon // Acta Paediatr Suppl. – 2002. – No.91. – P. 107–112
10. Matthaiou, A., Poulli, T., Deltas, C. Prevalence of clinical, pathological and molecular features of glomerular basement membrane nephropathy caused by COL4A3 or COL4A4 mutations: a systematic review / A. Matthaiou, T. Poulli, C. Deltas // Clin Kidney J. – 2020. – No.13(6). – P. 1025-1036. doi: 10.1093/ckj/sfz176.
11. Novel Mutations of COL4A5 Identified in Chinese Families with X-Linked Alport Syndrome and Literature Review / W.Y. Gong, F.N. Liu, L.H. Yin, [et al.] // Biomed Res Int. – 2021. No.2021:6664973. doi: 10.1155/2021/6664973.
12. Ocular features in Alport syndrome: pathogenesis and clinical significance / J. Savage, S. Sheth, A. Leys, [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2015. – No.10(4). – P. 703-709. doi: 10.2215/CJN.10581014
13. Renal diseases associated with hematuria in children and adolescents: a brief tutorial / J. Hicks, G. Mierau, E. Wartchow, [et al.] // Ultrastruct Pathol. – 2012. – No. 36(1). – P. 1-18. doi: 10.3109/01913123.2011.620731.
14. Rheault, M.N. Women and Alport syndrome / Rheault, M.N. // Pediatr Nephrol. – 2012. – No. 27(1). – P. 41-46. doi: 10.1007/s00467-011-1836-7.
15. Severe alport phenotype in a woman with two missense mutations in the same COL4A5 gene and preponderant inactivation of the X chromosome carrying the normal allele / C. Guo, B. Van Damme, Y. Vanrenterghem, [et al.] // J Clin Invest. – 1995. – No. 95(4). – P. 1832-1837. doi: 10.1172/JCI117862.
16. Type IV collagen of the glomerular basement membrane. Evidence that the chain spec-

ificity of network assembly is encoded by the noncollagenous NC1 domains / A. Boutaud, D.B. Borza, O. Bondar, [et al.] // J Biol Chem. – 2000. – No. 275 (39). – P. 30716-30724. doi: 10.1074/jbc.M004569200.

16. Watson, S., Padala, S.A., Bush, J.S. Alport Syndrome. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470419/> (accessed on 22 February 2022)

17. X inactivation patterns in females with Al-

port's syndrome: a means of selecting against a deleterious gene? / D. Vetrie, F. Flinter, M. Brow, [et al.] // J Med Genet. – 1992. – No. 29(9). – P. 663-666. doi: 10.1136/jmg.29.9.663.

18. Xist and the order of silencing / K. Ng, D. Pullirsch, M. Leeb, [et al.] // EMBO Rep. – 2007. – No. 8. – P. 34–39 doi: 10.1038/sj.embor.7400871

19. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a

"European Community Alport Syndrome Concerted Action" study / J.P. Jais, B. Knebelmann, I. Giatras, [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2003. – No. 14(10). P. – 2603-2610. doi: 10.1097/01.asn.0000090034.71205.74.

20. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males / J.P. Jais, B. Knebelmann, I. Giatras, [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2000. – No. 11(4). – P. 649–657.

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.06

УДК 618.14

М.Л. Полина, И.И. Витязева, П.Н. Захарова, Н.И. Дуглас

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОМА ЭНДОМЕТРИЯ БЕСПЛОДНЫХ ЖЕНЩИН И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ В ФАЗУ «ИМПЛАНТАЦИОННОГО ОКНА»

С целью изучения микробиоты и морфологических характеристик эндометрия в фазу «имплантационного окна» обследовали женщин с бесплодием неясного генеза (БНГ), трубно-перитонеальным (ТПБ), на фоне хронического эндометрита (ХЭ) в сочетании с полипом эндометрия (ПЭ), хронического эндометрита в целом (с ПЭ и без него).

По данным гистологического исследования образцы с несоответствием темпов созревания эндометрия средней стадии фазы секреции отмечали чаще в группе с ХЭ, чем с БНГ и ТПБ. При дисхронизме желез и стромы эндометрия в фазу «имплантационного окна» женщины имели дисбиотический тип микробиоты достоверно чаще, чем женщины с секреторными изменениями. Полученные данные позволяют предполагать влияние лактобациллярного типа эндометрия на полноценное ремоделирование эндометрия в фазу «имплантационного окна». Дисбиотический тип микробиоты представляется маркером нарушения морфологических характеристик эндометрия в фазу «имплантационного окна», преимущественно на фоне хронического воспалительного процесса.

Ключевые слова: эндометрий, микробиота, фаза «имплантационного окна», лактобациллярный (эубиотичный) и дисбиотический типы микробиоты.

In order to study the microbiota and morphological characteristics of the endometrium in the phase of the "implantation window" in women with infertility (unexplained infertility, tubal infertility, on the chronic endometritis (CE) background in combination with endometrial polyp (EP), on the CE background in general (with and without endometrial polyp).

According to the histological examination of endometrial biopsies, samples with a discrepancy between the rate of the endometrium maturation to the middle stage of the phase of secretion (dyschronism) were noted more often in the group with CE than UI and TI. Most women with glandular dyschronism and endometrial stroma in the "implantation window" phase had a dysbiotic type of microbiota, significantly more often than with secretory changes. The obtained data suggest the effect of endometrial lactobacillary type on complete endometrial remodeling during the "implantation window" phase. The dysbiotic microbiota type appears to be a marker of a violation of the morphological characteristics of the endometrium during the "implantation window" phase, mainly on the background of a chronic inflammatory process.

Keywords: endometrium, microbiota, "implantation window" phase, lactobacillar (eubiotic) and dysbiotic microbiota types.

Введение. Существующие факты о многофакторной обусловленности процесса имплантации дополнились новым микробиологическим измерением репродуктивного потенциала человека [5]. Представление о сложности микробных сообществ различных ниш организма человека стало возможно с

внедрением метода секвенирования гена рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (рРНК) 16S, присутствующего практически во всех бактериях [21].

Опровержение догмы о стерильности матки, ограниченной от нижней части репродуктивного тракта шейкой матки, произошло с выделением таксонов бактериальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в 95% образцов эндометрия небеременных женщин после гистерэктомии в отсутствие признаков воспаления или вагиноза и риска микробной контаминации [10].

Внедрение методов секвенирования в практику позволило выявить взаимосвязь нарушений микробиоты с проявлениями репродуктивной дисфункции (от образования гамет в гонадах до неудач имплантации и/или осложнений беременности) и гинекологическими заболеваниями [19,

24]. Однако единого мнения о микробном составе ядра матки бесплодных и фертильных женщин до сих пор не сформировано, несмотря на доказательства различий микробиоты нижних и верхних отделов репродуктивной системы [1, 28, 34].

Ярким примером качественно и количественно аномальной микробиоты эндометрия является хронический эндометрит (ХЭ) у 45% бесплодных женщин с неудачами имплантации и рецидивирующими потерями беременности [8, 9, 12, 25, 30]. Молекулярное выявление бактериальных патогенов в образцах эндометрия показало совпадение результатов с использованием либо полимеразной цепной реакции, либо секвенирования в 77,0% [31].

Механизм воздействия микробиоты эндометрия на риск репродуктивных потерь при ХЭ неясен. Методом

ПОЛИНА Мирослава Леонидовна – к.м.н., Медицинский центр женского здоровья (Москва), ассистент кафедры Медицинского института Российского университета Дружбы народов, polina.ml@mail.ru; **ВИТЯЗЕВА Ирина Ивановна** – д.м.н., зав. отделением Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии МЗ РФ; **ЗАХАРОВА Прасковья Николаевна** – аспирант Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова; **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова».