

СОВРЕМЕННЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ПРИКЛАДНЫХ ЗАДАЧ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

С. А. Костюк, Л. Ф. Можейко, О. С. Полуян, Т. В. Пинчук

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Введение. Успехи исследований в области генетики человека повысили интерес к изучению генетических аспектов распространенности ряда заболеваний, включая и гинекологические заболевания. С применением современных молекулярных методов проводятся исследования с целью определения роли генетических факторов в нарушениях репродуктивной функции, в этиологии спонтанных аборт и врожденных аномалий.

Цель исследования – оценить возможности молекулярно-генетических методов лабораторной диагностики для решения прикладных вопросов в акушерстве и гинекологии.

Материалы и методы. Проведен анализ научных публикаций по использованию молекулярных методов лабораторной диагностики для решения прикладных вопросов в акушерстве и гинекологии.

Результаты. Приведены данные по проблеме применения в акушерстве и гинекологии современных генетических методов, таких как хромосомный микроматричный анализ, ПЦР, секвенирование. Представлены данные по изучению генетических факторов, ассоциированных с акушерской патологией и гинекологическими заболеваниями.

Заключение. Генетические методы позволяют диагностировать широкий спектр гинекологических заболеваний, проводить выявление ДНК возбудителей инфекций, передающихся половым путем, что имеет актуальное значение как для пациентов гинекологического профиля, так и определения тактики ведения беременности и родов, устанавливать ассоциации полиморфизмов генов с развитием гинекологических заболеваний и патологий акушерского профиля.

Ключевые слова: гинекологические заболевания, гены-кандидаты, ПЦР, хромосомный микроматричный анализ, секвенирование

Для цитирования: Современные генетические методы для решения прикладных задач в акушерстве и гинекологии / С. А. Костюк, Л. Ф. Можейко, О. С. Полуян, Т. В. Пинчук // Биохимия и молекулярная биология. – 2024. – Т. 3, № 1(4). – С. 238–246.

Введение

Успехи исследований в области генетики человека повысили интерес к изучению генетических аспектов распространенности ряда заболеваний, включая и гинекологические заболевания. С применением современных методов проводятся исследования с целью определения роли генетических факторов в нарушениях репродуктивной функции, в этиологии спонтанных аборт и врожденных аномалий. Внедрение методов антенатальной диагностики обязывает акушеров знать характер наследования различных заболеваний, а также возможности их диагностики [1, 2].

Проект «Геном человека» – первая идентификация и картирование полной последовательности ДНК человека – завершен в 2003 г. В рамках этого проекта составлена подробная карта генов вдоль каждой хромосомы. Текущими и потенциальными преимуществами проекта «Геном человека» и в целом геномики человека (области изучения взаимодействия генов человека друг с другом и с окружающей средой) стали разработка генетического скрининга и диагностических тестов, а также но-

вых профилактических методов лечения, технологий и стратегий [2, 3].

ДНК человека включает порядка 25 000–30 000 генов. В комплексе с белками ДНК формирует хроматин. Когда клетка входит в профазу клеточного цикла, хроматин конденсируется до тех пор, пока не принимает структуру метафазных хромосом. Каждая хромосома состоит из плотно упакованной нетранскрибируемой ДНК вблизи центромера, называемой гетерохроматином, и менее плотно упакованной транскрибируемой ДНК, называемой эухроматином. Современные молекулярно-генетические и цитогенетические методы позволяют изучать генетические изменения на уровне хромосом и глубже: на уровне ДНК [2, 4, 5, 6].

Семьдесят пять процентов генома представляет собой уникальную однокопийную ДНК. Остальная часть генома состоит из повторяющихся ДНК, содержащих маркеры, которые идентифицируют каждого человека и могут использоваться для изучения генетической изменчивости между людьми [2, 7, 8].

Единицей наследственности является ген, которому соответствует определенный участок хромосомы. Ген представляет собой серию из четырех пуриновых и пиримидиновых оснований, которая в конечном итоге определяет последовательность аминокислот в полипептидной цепи белка. Альтернативные формы гена, расположенные в одинаковых позициях на парных хромосомах и являющиеся вариантами нормы в популяции, носят название аллелей гена. Например, гены, определяющие группу крови и статус резус-фактора (Rh), имеют несколько аллелей. Наличие в одной и той же популяции более одного аллеля гена в одном и том же локусе хромосомы носит название полиморфизма [2, 3, 5].

Напротив, патогенный вариант гена (именуемый мутацией) представляет собой изменение последовательности ДНК, приводящее к изменению структуры или функции белка, которое может иметь неблагоприятные последствия. Наряду с широко распространенными терминами «мутация» и «полиморфизм» с 2015 г. Американский колледж медицинской генетики и геномики (англ. American College of Medical Genetics and Genomics – ACMG) и с 2017 Российское общество медицинской генетики рекомендуют использовать термин «вариант нуклеотидной последовательности» со следующими пятью характеристиками: патогенный (pathogenic); вероятно патогенный (likely pathogenic); неопределенного значения (uncertain significance); вероятно доброкачественный (likely benign); доброкачественный (benign) [9, 10].

Среди патогенных вариантов возможны замены одиночных пуриновых или пиримидиновых оснований (миссенс- и нонсенс-варианты), делеции и вставки одного или нескольких оснований, а также большие хромосомные делеции и дупликации, видимые в метафазных хромосомах [9, 10].

Заболевания, вызванные исключительно изменениями в одном гене, являются относительно редкими. На фенотип многих моногенных заболеваний влияют модифицирующие гены, окружающая среда. Так при аутосомно-доминантных заболеваниях патогенный вариант гена (мутантный) проявляется не с одинаковой силой у различных индивидов, то есть обладает различной пенетрантностью, которая оценивается количественно. Фенотипическая экспрессия доминантного гена может быть отложенной во времени, требовать присутствия второго мутантного гена или участия эпигенетических механизмов. В подобных случаях генетические методы позволяют уточнить диагноз у пациента. Примером является исследование высокопенетрантных генов белков BRCA1 и

BRCA2 и умеренно пенетрантных генов белков CHEK2, PALB2, ATM, NBN, мутации в которых приводят к наследственному раку молочной железы и раку яичника [2, 11, 12].

Генетические методы незаменимы для выявления гетерозиготного носительства у фенотипически здоровых родителей при оценке риска аутосомно-рецессивного заболевания у потомства. Если делеции и дупликации размером 5–10 млн п.н. могут быть идентифицированы с помощью рутинного цитогенетического анализа, то микроделеции и дупликации, которые слишком малы для обнаружения с помощью традиционных цитогенетических методов, часто распознаются с помощью молекулярных цитогенетических методов, таких как флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) и хромосомный микроматричный анализ (ХМА, микрочипы) [2, 13, 14].

Хромосомный микроматричный анализ основан на использовании генетических чипов, представляющих собой определенным образом обработанные стекла, в каждую лунку которых нанесено миллионы ДНК-зондов, что позволяет расшифровать генетический код пациента. Генетический код пациента сравнивается с генетическим кодом референсной ДНК, в которой отсутствуют мутации. В случае обнаружения несовпадений специальный аппарат анализирует, на какой хромосоме, в каком локусе локализуется выявленное несовпадение, сколько нуклеотидов затронуто. ХМА – эффективный способ обнаружения хромосомных аномалий, таких как: вариации числа копий генов, микроделеции, микродупликации, участки отсутствия гетерозиготности.

Каждая микроматрица может содержать более 6 миллионов олигонуклеотидных маркеров, в том числе полиморфных, которые соответствуют клинически значимым участкам генома, что позволяет точнее, быстрее, эффективнее определить хромосомную патологию, чем кариотипирование и метод флуоресцентной гибридизации in situ (FISH). Для анализа методом ХМА пригодны любые виды биологического материала, содержащие ДНК (кровь, буккальный эпителий, амниотическая жидкость) [13, 15, 16].

Сравнительная оценка ХМА и анализа кариотипа при пренатальной диагностике проведена в нескольких крупномасштабных исследованиях. Особенно полезным использование ХМА оказалось при наличии пороков развития плода, выявленных с помощью УЗИ. В 2012 году мультицентровое исследование показало, что при беременностях с установленными ультразвуковыми аномалиями и нормальным кариотипом у плода в 6 % случаев при проведении ХМА обнаружены

клинически значимые делеции и дупликации, а при отсутствии ультразвуковых маркеров хромосомных аномалий структурные перестройки хромосом выявлены у 1,7 % плодов из тех, чей кариотип был в норме [2, 17].

ХМА имеет ограничения в применении: метод не обнаруживает сбалансированные хромосомные перестройки (сбалансированные транслокации, инверсии), небольшие изменения в последовательности отдельных генов (точечные мутации), крошечные дупликации и делеции сегментов ДНК в одном гене (например, синдром ломкой X-хромосомы), изменение метилирования, мозаицизм менее 20 %. При подозрении на присутствие изменений в геноме, находящихся за границей разрешающей способности ХМА применяют методы генодиагностики, такие как ПЦР и секвенирование нового поколения (NGS) [2, 18, 19, 20].

Метод ПЦР позволяет идентифицировать генетические полиморфизмы и мутации в генах, являясь незаменимым инструментом во время диагностики таких сложных генетических заболеваний, как муковисцероз, фенилкетонурия, спинальная мышечная атрофия и др. [21, 22]. При этом диагностика генетических заболеваний – только одна из сфер применения метода ПЦР в акушерстве и гинекологии.

Для выявления возбудителей инфекций, передающихся половым путем (ИППП), являющихся этиологическими факторами воспалительных заболеваний органов малого таза, занимающих первое место в структуре гинекологической патологии, все более популярными становятся молекулярно-генетические методы. ПЦР-диагностика обладает рядом преимуществ: высокими специфичностью и чувствительностью, позволяющими выявить не только острые, но и латентные инфекции. Применение ПЦР-технологии позволяет диагностировать присутствие даже единичных возбудителей [23, 24, 25].

К возбудителям ИППП, согласно данным ВОЗ, относят более 30 видов различных бактерий, вирусов и паразитов, из которых многие патогены являются труднокультивируемыми микроорганизмами. В качестве примеров можно привести *Chlamydia trachomatis* (возбудитель хламидийных болезней, передающихся половым путем, классифицируемых по МКБ 10 под шифром А56) и *Mycoplasma genitalium* (возбудитель урогенитальных заболеваний, классифицируемых по МКБ 10 под шифром А63.8). Культуральные исследования, являясь золотым стандартом выявления ряда микроорганизмов, не нашли своего применения для обнаружения *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium* в клинической практике. Получение

культур данных патогенов – чрезвычайно трудоемкий и длительный процесс. Результат серологического исследования носит ретроспективный характер, также вероятность обнаружения специфических противомикоплазменных антител зависит в целом от особенностей образования антител. Активное внедрение генетических методов диагностики в практическое здравоохранение привело к росту числа выявляемых случаев урогенитального хламидиоза и микоплазмоза [26, 27].

Значимость использования ПЦР в акушерстве и гинекологии для выявления возбудителей ИППП трудно переоценить, особенно для диагностики субклинических форм инфекций. К возбудителям ИППП, ассоциированным с онкогенным риском, относится вирус папилломы человека (ВПЧ). Молекулярно-генетические методы детекции вирусной ДНК широко применяют при субклинической и латентной форме инфекции, обусловленной ВПЧ. В отличие от клинической формы инфекции без дополнительных методов диагностики, в частности ПЦР-диагностики, трудно диагностировать субклиническую форму и невозможно – латентную, при которой слизистая оболочка шейки матки представляется клинически и морфологически здоровой [28, 29].

Распространенность ВПЧ среди женщин репродуктивного возраста составляет 24–78 % [30, 31]. Согласно современным представлениям организм порядка 80 % женщин, инфицированных ВПЧ, элиминирует вирус, персистенция ВПЧ и развитие серьезных осложнений в 20 % случаев связано с наличием дополнительных факторов, предрасполагающих к ВПЧ-ассоциированной дисплазии шейки матки, среди которых особенности генома и иммунного статуса пациентки, ко-инфекция другими возбудителями ИППП, генотип ВПЧ [32]. Предрасполагающими к развитию рака шейки матки служат, как полагают, различия по II классу гаплотипов HLA. Наиболее устойчивая связь с раком установлена для гаплотипов DQW3 и DR15/DQ6. DR15/DQ6 связан с персистенцией ВПЧ 16, дисплазией и раком шейки матки. Общее снижение иммунитета при беременности предрасполагает к персистенции ВПЧ [32].

По данным скринингового обследования беременных (n=700), проведенного в Московском областном НИИ акушерства и гинекологии, с использованием метода ПЦР ВПЧ выявлен у 67 % беременных, при этом у беременных с дисплазией шейки матки ВПЧ определялся в 95,5 % случаев, при неизменной шейке матки ВПЧ выявлялся у 34 % беременных [32]. По данным отечественных авторов значимыми факторами риска развития и прогрессирования дисплазии шейки матки у бере-

менных являются инфицирование ВПЧ 16 и наличие экспрессии онкогенов E6/E7 генотипов 16, 18, 31, 33, 39, 58 [33, 34]. Результаты ряда исследований свидетельствуют об ассоциации ВПЧ с нарушениями течения беременности и осложнениями в родах. Среди основных факторов риска – высокий уровень вирусной нагрузки, а также наличие экспрессии онкогенов E6/E7 в цервикальных соскобах, оцененные с применением метода ПЦР [35, 36, 37].

В настоящее время особый интерес исследователей вызывает изучение генетических факторов, ассоциированных с акушерской патологией и гинекологическими заболеваниями. Одними из таких факторов являются гены-кандидаты (гены предрасположенности). Гены-кандидаты – полиморфные гены, продукты которых участвуют в метаболических циклах патогенеза конкретного заболевания. Выявление генов-кандидатов и определение роли их полиморфизмов позволяет в дальнейшем оценивать риски развития заболеваний [38–44].

В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты мультифакторных гинекологических заболеваний. Такие патологии, как гиперпролиферативные заболевания репродуктивной системы и синдром поликистозных яичников становятся причиной нарушений менструальной и генеративной функций женщины. В качестве генов-кандидатов, ассоциированных с гиперпролиферативными заболеваниями репродуктивной системы, изучают гены, продукты которых участвуют в таких биологических процессах, как клеточная пролиферация, дифференцировка и миграция (гены белков XRCC1, p27, PLA2G2A, LAMA, KAZN), подавление роста опухоли (гены белков TP53, p53, PTEN), апоптоз (гены белков системы Fas), детоксикация ксенобиотиков (гены цитохромов P450, такие как CYP17A1, CYP1A, CYP19, CYP1B1, CYP2C19, гены ферментов суперсемейства глутатион-S-трансфераз (GST); ген белка NAT2); ангиогенез (гены белков VEGF, PLGF, FGFR2), воспаление (гены белков IL-1A, IL-10, IL12B, IL-16, COX-2, ICAM-1, HLA-G, LILRB1, LILRB2, MUC2, MUC4, TYK2), а также гены гормональной системы (гены белков ESR1, FSHR). Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) представляет собой многофакторное полигенное заболевание. Все гены, которые прямо или косвенно влияют на функционирование яичников, связаны с СПКЯ. Среди них выделяют основные группы генов-кандидатов: гены, вовлеченные в стероидогенез в яичниках и надпочечниках (гены цитохромов P450, такие как CYP11a, CYP17, CYP19, CYP21), гены, участвующие в передаче сигналов

стероидных гормонов (гены белков AR, SHBG), гены, участвующие в регуляции эффектов гонадотропных гормонов (гены белков LH, LHR, AMH, FSHR), гены, участвующие в регуляции секреции инсулина и проявлении его действия (гены белков INS, IRS-1, IRS-2, CAPN10). На сегодняшний день существует большое количество данных, подтверждающих роль полиморфизмов данных генов-кандидатов в развитии гиперпролиферативных заболеваний органов репродуктивной системы и синдрома поликистозных яичников. Представленные в литературе результаты оценки роли полиморфизмов генов-кандидатов отличаются в различных популяциях, что является закономерным, так как вероятность реализации генетических факторов зависит от характеристик популяций. Применение современного метода полногеномного секвенирования в больших по объему выборках пациентов, последующие мета-анализы полученных результатов позволяют наиболее точно оценить генетический риск патологического процесса, связанный с носительством определенных аллелей генов-кандидатов [41, 42, 45, 46].

Доступность метода секвенирования ДНК сыграло решающую роль в успешном завершении проекта «Геном человека». Метод секвенирования позволяет «прочитать» геном. Знание полной последовательности гена несет в себе много преимуществ, особенно для прогнозирования заболевания [2, 47, 48]. Так при оценке риска развития рака молочной железы и/или яичников проводится выявление мутаций в генах белков BRCA 1 и BRCA 2 методом секвенирования с анализом обеих цепей двойной спирали ДНК для обнаружения и подтверждения гетерозиготности. Также метод секвенирования применяется в случае подозрения на наличие патологии, когда рутинное молекулярно-генетическое тестирование не выявляет ни одного общеизвестного патогенного варианта нуклеотидной последовательности [49, 50].

Преимущества использования секвенирования следует сопоставлять с таким ограничением метода, как вероятность открытия генетических вариантов неопределенного значения. Кроме того, в случаях делеции или дупликации одного аллеля метод секвенирования не всегда позволяет обнаружить данные изменения, в таком случае клинически значимые вариации, связанные с изменением числа копий отдельных фрагментов генома, могут быть пропущены [51, 52].

Появление метода высокопроизводительного секвенирования (также известного как секвенирование следующего поколения, англ. Next generation sequencing – NGS) привело к быстрому снижению затрат и расширению применения секвенирова-

ния. С использованием данной технологии разработан скрининг анеуплоидии плода на основе бесклеточной ДНК [47, 53].

Заключение

Знания о генетике человека существенно расширились, и врачи гинекологи, как и врачи других специальностей все чаще обращаются к методам генетического тестирования для диагностики заболеваний и определения тактики терапии. Успехи в понимании молекулярных основ наследственных заболеваний привели к разработке тестов на основе ДНК, которые можно использовать для пренатальной и постнатальной диагностики. Данные методы позволяют диагностировать широкий спектр генетических заболеваний: от анеуплоидий до нарушений структуры гена. Как только патогенный вариант нуклеотидной последовательности идентифицирован, становится возможным прямое выявление данного варианта с применением генетических тестов. Правильная интерпретация результатов генетического тестирования в значительной степени зависит от точного клинического

диагноза, чувствительности теста, этнической принадлежности и распространенности заболевания, генетической гетерогенности, степени пенетрантности и фенотипической изменчивости. ПЦР-анализ как один из методов генетического тестирования приобрел огромное значение для выявления возбудителей ИППП. Метод ПЦР, а также метод секвенирования применяются для анализа полиморфизмов генов, ассоциированных с гинекологическими заболеваниями и акушерской патологией, что позволяет с одной стороны лучше понять причины и механизмы развития заболеваний, а с другой стороны использовать генетические тесты для оценки риска заболеваний, ранней диагностики и персонализации лечения на основе генотипа. Поскольку генетика становится все более неотъемлемой частью повседневной медицинской практики, важно, чтобы врачи акушер-гинекологи и другие медицинские работники были осведомлены о возможностях генетической диагностики, которые постоянно расширяются и оказывают влияние на выбор стратегий терапии и профилактики.

Список цитированных источников

1. Симпсон, Дж. Л. Генетика в акушерстве и гинекологии: монография / Дж. Л. Симпсон [и др.]. – Москва: Медицина. – 1985. – 349 с.
2. Vora, N. ACOG Technology Assessment in Obstetrics and Gynecology No. 14: Modern Genetics in Obstetrics and Gynecology / N. Vora, S. Ralston // *Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 132, № 3. – P. 143–168.
3. Баранов, В. С. Геном человека, эпигенетика многофакторных болезней и персонализированная медицина / В. С. Баранов, Е. В. Баранова // *Биосфера*. – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 76–85.
4. Бекиш, О.-Я. Л. Медицинская биология: учеб. пособ. для студентов мед. вузов / О.-Я. Л. Бекиш. – Минск: Ураджай. – 2000. – 520 с.
5. Заяц, Р. Г. Основы общей и медицинской генетики / Р. Г. Заяц, И. В. Рачковская. – Мн.: Выш. шк. – 2003. – 225 с.
6. Слюсарев, А. А. Биология / А. А. Слюсарев, С. В. Жукова. – Киев: Вища школа. – 1987. – 415 с.
7. Liehr, T. Repetitive Elements in Humans / T. Liehr // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22. – P. 2072.
8. Liao, X. Repetitive DNA sequence detection and its role in the human genome / X. Liao [et al.] // *Communications Biology*. – 2023. – Vol. 6. – P. 954.
8. Richards, S. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology / S. Richards [et al.] // *Genet. Med.* – 2015. – Vol. 17, № 5. – P. 405–424.
10. Рыжкова О. П. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) / О. П. Рыжкова [и др.] // *Медицинская генетика*. – 2017. – Т. 16, № 7. – С. 4–17.
11. Любченко, Л. Н. Наследственный рак молочной железы и яичников / Л. Н. Любченко [и др.] // *Злокачественные опухоли*. – 2013. – Т. 2. – С. 53–61.
12. Любченко, Л. Н. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников. Пособие для врачей / Л. Н. Любченко, Е. И. Батенева. – Москва: ИГ РОНЦ. – 2014. – 64 с.
13. Григорьева, К. Н. Вопрос о необходимости и показаниях к проведению генетического скрининга в акушерско-гинекологической практике / К. Н. Григорьева [и др.] // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2022. – Т. 16, № 6. – С. 706–716.
14. Чуканов, А. Н. Возможности молекулярно-генетического анализа для пренатальной диагностики / А. Н. Чуканов [и др.] // *Медицинский журнал*. – 2022. – Т. 82, № 4. – С. 25–32.
15. Dugoff, L. The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis / L. Dugoff, M. E. Norton, J. A. Kuller // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 215, № 4. – P. 2–9.
16. Кудрявцева, Е. В. Использование хромосомного микроматричного анализа в пренатальной диагностике в России / Е. В. Кудрявцева [и др.] // *Уральский медицинский журнал*. – 2017. – Т. 155, № 11. – С. 12–15.
17. Armengol, L. Clinical utility of chromosomal microarray analysis in invasive prenatal diagnosis / L. Armengol [et al.] // *Hum. Genet.* – 2012. – Vol. 131, № 3. – P. 513–523.
18. Narayanan, D. L. Genomic testing for diagnosis of genetic disorders in children: Chromosomal microarray and next-generation sequencing / D. L. Narayanan, K. M. Girisha // *Indian Pediatrics*. – 2020. – Vol. 57. – P. 549–557.
19. Zhang, Y. Chromosomal mosaicism detected by karyotyping and chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis / Y. Zhang, M. Zhong, D. Zheng // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 358–366.
20. Liu, X. Potentials and challenges of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis / X. Liu [et al.] // *Front. Genet.* – 2022. – Vol. 13. – Article 938183.
21. Иващенко, Т. Э. Молекулярная диагностика моногенных болезней в ФМГЦ ГУ НИИ акушерства и гинекологии

- им. Д. О. Отта РАМН / Т. Э. Иващенко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. 56, № 1. – С. 96–103.
22. Kiseleva, A. Cystic Fibrosis Polymorphic Variants in a Russian Population / A. Kiseleva [et al.] // Pharmacogenomics and Personalized Medicine. – 2020. – Vol. 13. – P. 679–686.
23. Костюк, С. А. Лабораторная диагностика воспалительных процессов репродуктивных органов, обусловленных наличием возбудителей урогенитальных инфекций / С. А. Костюк [и др.] // Медицинские новости. – 2009. – № 8. – С. 69–72.
24. Костюк, С. А. Молекулярно-биологические методы в медицине: монография / С. А. Костюк. – Минск: БелМАПО. – 2013. – 327 с.
25. Костюк, С. А. Теоретические и прикладные вопросы применения методов анализа нуклеиновых кислот: монография / С. А. Костюк [и др.]. – Минск: БелМАПО. – 2014. – 272 с.
26. Гомберг, М. А. Репродуктивное здоровье и инфекции, вызванные *C. trachomatis* / М. А. Гомберг // Гинекология. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 13–16.
27. Руденкова, Т. В. *Mycoplasma genitalium*: биологические особенности и возможности диагностики инфекций / Т. В. Руденкова // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2016. – Т. 17, № 1. – С. 53–64.
28. Костюк С. А., Кулага О. К., Полещук Н. Н., и др. Папилломавирусная инфекция // Современные проблемы инфекционной патологии человека (эпидемиология, клиника, вирусология, микробиология и иммунология). Материалы НИИ эпидемиологии и микробиологии по итогам выполнения ГНТП «Инфекции и медицинские биотехнологии» 2001–2005 гг. – 2005. – С. 161–165.
29. Костюк, С. А. Применение новых методик ПЦР в раннем выявлении и прогнозировании исхода генитальной ВПЧ-инфекции и заболеваний шейки матки / С. А. Костюк [и др.] // ARS medica (акушерство и гинекология). – 2010. – №3. – С. 129–135.
30. Guan, P. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer / P. Guan [et al.] // Int. J. Cancer. – 2012. – Vol. 131. – P. 2349–2359.
31. Вергейчик, Г. И. Эпидемиология генитальной папилломавирусной инфекции на территории различных регионов РБ / Г. И. Вергейчик [и др.] // Медицинские новости. – 2010. – № 11. – С. 69–75.
32. Краснопольский, В. И. Роль папилломавирусной инфекции в патологии беременности и исходе для новорожденного (современные представления) / В. И. Краснопольский [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 2. – С. 30–36.
33. Кравченко, С. С. Клиническое значение качественных и количественных маркеров папилломавирусной инфекции при различных формах ВПЧ-ассоциированной патологии гениталий у беременных / С. С. Кравченко, Г. И. Вергейчик // Охрана материнства и детства. – 2013. – Т. 22, № 2. – С. 13–17.
34. Кравченко, С. С. Определение экспрессии онкогенов e6/E7 вируса папилломы человека у беременных пациенток с генитальной папилломавирусной инфекцией / С. С. Кравченко, И. Н. Северин, Г. И. Вергейчик // Медицинские новости. – 2015. – № 9. – С. 63–66.
35. Кравченко, С. С. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода и состояние новорожденных у женщин с генитальной папилломавирусной инфекцией / С. С. Кравченко, Т. Н. Захаренкова, О. А. Теслова // Проблемы экологии и медицины. – 2016. – № 3. – С. 59–65.
36. Wu, D. Systematic review and meta-analysis on influence of human papillomavirus infection during pregnancy on premature rupture of membranes and premature delivery / D. Wu [et al.] // Ann Palliat Med. – 2021. – Vol. 10, № 10. – P. 10735–10743.
37. Popescu, S. D. Maternal HPV Infection and the Estimated Risks for Adverse Pregnancy Outcomes – A Systematic Review / S. D. Popescu [et al.] // Diagnostics. – 2022. – Vol. 12. – Article 1471.
38. Третьякова, Т. Б. Генетические предикторы акушерских осложнений: межгенные ассоциации / Т. Б. Третьякова, Н. В. Башмакова, Н. С. Демченко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 6. – С. 18–20.
39. Третьякова, Т. Б. Взаимодействие генов подверженности заболеваниям человека как фактор риска акушерских осложнений / Т. Б. Третьякова, Н. В. Башмакова, Н. С. Демченко // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 12. – С. 41–45.
40. Костюк, С. А. Предиктивная медицина и методы генетического тестирования / С. А. Костюк // Медицинские новости. – 2016. – № 4. – С. 11–14.
41. Khan, M. J. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives / M. J. Khan, A. Ullah, S. Basit // Appl. Clin. Genet. – 2019. – Vol. 12. – P. 249–260.
42. Vassilopoulou, L. Defining the genetic profile of endometriosis (Review) / L. Vassilopoulou [et al.] // Exp. Ther. Med. – 2019. – Vol. 17, № 5. – P. 3267–3281.
43. Костюк, С. А. Гены предрасположенности к мультифакторным заболеваниям и генетический полиморфизм: что это такое? / С. А. Костюк // Медицинские новости. – 2020. – № 7. – С. 42–46.
44. Головченко, И. О. Генетические факторы развития эндометриоза. (Данные полногеномных исследований) / И. О. Головченко, И. В. Пономаренко, М. И. Чурнов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22, № 4. – С. 30–36.
45. Найдуква, А. А. Генетические аспекты формирования синдрома поликистозных яичников / А. А. Найдуква [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 3. – С. 16–22.
46. Пономарева, Т. А. Роль генетических факторов в формировании эндометриозных поражений / Т. А. Пономарева [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 443–454.
47. Аникаев, А. Ю. Применение секвенирования нового поколения (NGS) в клинической практике / А. Ю. Аникаев, А. М. Ломоносов // Лабораторная служба. – 2014. – Т. 3, № 1. – С. 32–36.
48. Аракелян, А. С. Секвенирование экзому для диагностики и прогнозирования рисков развития аномалий матки и влагалища / А. С. Аракелян [и др.] // Акушерство и Гинекология. – 2021. – № 12. – С. 120–127.
49. Стеценко, И. Ф. Идентификация BRCA1/2-мутаций при раке молочной железы с применением технологии высокопроизводительного секвенирования / И. Ф. Стеценко [и др.] // Вестник РГМУ. – 2018. – № 6. – С. 183–189.
50. Nicolussi, A. Identification of novel BRCA1 large genomic rearrangements by a computational algorithm of amplicon-based Next-Generation Sequencing data / A. Nicolussi [et al.] // PeerJ. – 2019. – Vol. 7. – P. 7972.
51. Шагам, Л. И. Возможности и ограничения высокопроизводительного секвенирования в диагностике моногенных заболеваний / Л. И. Шагам, В. Ю. Воинова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 2. – С. 105–109.
52. Abbasi, A. Significance and limitations of the use of next-generation sequencing technologies for detecting mutational signatures / A. Abbasi, L. B. Alexandrov // DNA Repair. – 2021. – Vol. 107. – P. 103200.

53. Сухих, Г. Т. Неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг анеуплоидий плода по крови матери методом высокопроизводительного секвенирования / Г. Т. Сухих [и др.] // Акушерство и Гинекология. – 2016. – № 6.

References

1. Cimpson DzhL, Golbus MS, Martin JeO, Sarto GE. Genetika v akusherstve i ginekologii: monografija. Moskva: Medicina. 1985:349 s. (in Russian)
2. Vora N, Ralston S. ACOG Technology Assessment in Obstetrics and Gynecology No. 14: Modern Genetics in Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol.* 2018;132(3):143-168. DOI: 10.1097/aog.0000000000002831.
3. Baranov VS, Baranova EV. Genom cheloveka, jepigenetika mnogofaktornyh boleznej i personificirovannaja medicina. *Biosfera.* 2012;4(1):76-85. (in Russian)
4. Bekish O-JaL. Medicinskaja biologija: ucheb. posob. dlja studentov med. vuzov. Minsk: Uradzhaj. 2000:520 s. (in Russian)
5. Zajac RG., Rachkovskaja IV. Osnovy obshhej i medicinskoj genetiki. Mn.: Vysh. shk. 2003:225 s. (in Russian)
6. Sljusarev AA, Zhukova SV. Biologija. Kiev: Vishha shkola. 1987:415 s. (in Russian)
7. Liehr T. Repetitive Elements in Humans. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;22(4):2072. DOI: 10.3390/ijms22042072.
8. Liao X, Zhu W, Zhou J, Li H, Xu X, Zhang B, Gao X. Repetitive DNA sequence detection and its role in the human genome. *Commun. Biol.* 2023;6:954. DOI: 10.1038/s42003-023-05322-y.
9. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehml HL. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 2015 May;17(5):405-24. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
10. Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, Konovalov FA, Maslennikov AB, Stepanov VA, Afanas'ev AA, Zakl'jaz'minskaja EV, Rebrikov DV, Savost'janov KV, Glotov AS, Kostareva AA, Pavlov AE, Golubenkov MV, Poljakov AV, Kucev SI. Rukovodstvo po interpretacii dannyh, poluchennyh metodami massovogo parallel'nogo sekvenirovaniya (MPS). *Medicinskaja genetika.* 2017;16(7):4-17. (in Russian)
11. Ljubchenko LN, Bateneva EI, Abramov IS, Emel'janova MA, Budik JuA, Tjuljandina AS, Krohina OV, Vorotnikov IK, Sobolevskij VA, Nasedkina TV, Portnoj SM. Nasledstvennyj rak molochnoj zhelezy I jaichnikov. *Zlokachestvennye opuholi.* 2013;(2):53-61. (in Russian)
12. Ljubchenko LN, Bateneva EI. Mediko-geneticheskoe konsultirovanie i DNK-dagnostika pri nasledstvennoj predraspolozhennosti k raku molochnoj zhelezy i raku jaichnikov. Posobie dlja vrachej. Moskva: IG RONC. 2014:64 s. (in Russian)
13. Grigor'eva KN, Dem'janovskaja EG, Bicadze VO, Hizroeva DH, Gashimova NR, Sluhanchuk EV, Kalashnikova IS. Vopros o neobhodimosti i pokazaniyah k provedeniju geneticheskogo skringinga v akushersko-ginekologicheskoy praktike. *Akusherstvo, Ginekologija i Reprodukcija.* 2022;16(6):706-716. (in Russian)
14. Chukanov AN, Kostjuk SA, Tihonenko IV, Rudenkova TV, Polujan OS. Vozmozhnosti molekuljarno-geneticheskogo analiza dlja prenatal'noj diagnostiki. *Medicinskij zhurnal.* 2022;82(4):25-32. (in Russian)
15. Dugoff L, Norton ME, Kuller JA. The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016;215(4):2-9.
16. Kudrjavceva EV, Kovalev VV, Kanivec IV, Kievskaja JuK, Korostelev SA. *Ural'skij medicinskij zhurnal.* 2017;155(11):12-15. (in Russian)
17. Armengol L, Nevado J, Serra-Juhé C, Plaja A, Mediano C, Garcia-Santiago FA, Garcia-Aragónés M, Villa O, Mansilla E, Preciado C, Fernández L, Ángeles Mori M, García-Pérez L, Lapunzina PD, Pérez-Jurado LA. Clinical utility of chromosomal microarray analysis in invasive prenatal diagnosis. *Hum. Genet.* 2012;131(3):513-23. DOI: 10.1007/s00439-011-1095-5.
18. Narayanan DL, Girisha KM. Genomic testing for diagnosis of genetic disorders in children: Chromosomal microarray and next-generation sequencing. *Indian Pediatr.* 2020;57:549-554.
19. Zhang Y, Zhong M, Zheng D. Chromosomal mosaicism detected by karyotyping and chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* 2021;25(1):358-366. DOI: 10.1111/jcmm.16080.
20. Liu X, Liu S, Wang H, Hu T. Potentials and challenges of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis. *Front. Genet.* 2022;13:938183. DOI: 10.3389/fgene.2022.938183.
21. Ivashchenko TJe. Molekuljarnaja diagnostika monogennyh boleznej v FMGC GU NII akusherstva i ginekologii im. D. O. Otta RAMN. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej.* 2007;56(1):96-103. (in Russian)
22. Kiseleva A, Klimushina M, Sotnikova E, Skirko O, Divashuk M, Kurilova O, Ershova A, Khlebus E, Zharikova A, Efimova I, Pokrovskaya M, Slominsky PA, Shalnova S, Meshkov A, Drapkina O. Cystic Fibrosis Polymorphic Variants in a Russian Population. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine.* 2020;13:679-686.
23. Kostjuk SA, Kolomic ND, Poleshchuk NN, Rudenkova TV. Laboratornaja diagnostika vospalitel'nyh processov reproduktivnyh organov, obuslovlennyh nalichiem vzbuditelej urogenital'nyh infekcij. *Medicinskie novosti.* 2009;8:69-72. (in Russian)
24. Kostjuk SA. Molekuljarno-biologicheskie metody v medicine: monografija. Minsk: BelMAPO. 2013:327 s. (in Russian)
25. Kostjuk SA, Kolomic ND, Rudenkova TV, Polujan OS. Teoreticheskie i prikladnye voprosy primeneniya metodov analiza nukleinovyyh kislot: monografija. Minsk: BelMAPO. 2014:272 s. (in Russian)
26. Gomberg MA. Reproaktivnoe zdorov'e i infekcii, vyzvannye C. trachomatis. *Ginekologija.* 2011;13(1):13-16. (in Russian)
27. Rudenkova TV. Mycoplasma genitalium: biologicheskie osobennosti i vozmozhnosti diagnostiki infekcij. *Laboratornaja diagnostika. Vostochnaja Evropa.* 2016;17(1):53-64. (in Russian)
28. Kostjuk SA, Kulaga OK, Poleshchuk NN. Pappilomavirusnaja infekcija. Sovremennye problemy infekcionnoj patologii cheloveka (jepidemiologija, klinika, virusologija, mikrobiologija i immunologija). Materialy NII jepidemiologii i medicinskie biotekhnologii 2001–2005 gg. 2005:161-165. (in Russian)
29. Kostjuk SA, Bur'jak DV, Rudenkova TV, Badygina NA, Polujan OS, Glinkina TV. Primenenie novyyh metodik PCR v rannem vyjavlenii i prognozirovanii ishoda genital'noj VPCh-infekcii i zabolevanii shejki matki. *ARS medica (akusherstvo i ginekologija).* 2010;3:129–135. (in Russian)
30. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjosé S, Franceschi S, Clifford GM. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int. J. Cancer.* 2012;131(10):2349-2359. DOI: 10.1002/ijc.27485.

31. Vergejchik GI, Stribuk ZhA, Eremin VF, Shelkovich SE, Semenov DM, Shelepen' KG, Zajceva TP, Lysov AI, Tomchina AV, Sharf IN. Jepidemiologija genital'noj papillomavirusnoj infekcii na territorii razlichnyh regionov RB. *Medicinskie novosti*. 2010;11:69-75. (in Russian)
32. Krasnopol'skii VI, Zarochentseva NV, Mikaelyan AV, Keshchyan LV, Lazareva IN. Role of papillomavirus infection in pregnancy pathology and outcome for the newborn: Current ideas. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2016;16(2):30-36. DOI: 10.17116/rosakush201616230-36. (in Russian)
33. Kravchenko SS, Vergejchik GI. Klinicheskoe znachenie kachestvennyh i kolichestvennyh markerov papillomavirusnoj infekcii pri razlichnyh formah VPCh-associirovannoj patologii genitalij u beremennyh. *Ohrana materinstva i detstva*. 2013;22(2):13-17. (in Russian)
34. Kravchenko SS, Severin IN, Vergejchik GI. Opredelenie jekspressii onkogenov e6/E7 virusa papillomy cheloveka u beremennyh pacientok s genital'noj papillomavirusnoj infekciej. *Medicinskie novosti*. 2015;9:63-66. (in Russian)
35. Kravchenko SS, Zaharenkova TN, Teslova OA. Osobennosti techenija beremennosti, rodov, poslerodovogo perioda i sostojanie novorozhdenykh u zhenshhin s genital'noj papillomavirusnoj infekciej. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2016;(3):59-65. (in Russian)
36. Wu D, Chen L, Zhen J, Jin X. Systematic review and meta-analysis on influence of human papillomavirus infection during pregnancy on premature rupture of membranes and premature delivery. *Ann. Palliat. Med.* 2021;10(10):10735-10743. DOI: 10.21037/apm-21-2497.
37. Popescu SD, Boiangiu AG, Sima R-M, Bileanu L, Vladareanu S, Vladareanu R. Maternal HPV Infection and the Estimated Risks for Adverse Pregnancy Outcomes – A Systematic Review. *Diagnostics*. 2022;12(6):1471. DOI: 10.3390/diagnostics12061471.
38. Tret'jakova TB, Bashmakova NV, Demchenko NS. Geneticheskie prediktory akusherskih oslozhnenij: mezhgennye asociacii. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2012;12(6):18-20. (in Russian)
39. Tret'jakova TB, Bashmakova NV, Demchenko NS. Vzaimodejstvie genov podverzhennosti zabolevanijam cheloveka kak faktor riska akusherskih oslozhnenij. *Akusherstvo i ginekologija*. 2013;12:41-45. (in Russian)
40. Kostjuk SA. Prediktivnaja medicina i metody geneticheskogo testirovanija. *Medicinskie novosti*. 2016;4:11-14. (in Russian)
41. Khan MJ, Ullah A, Basit S. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. *Appl. Clin. Genet.* 2019;12:249-260. DOI: 10.2147/TACG.S200341.
42. Vassilopoulou L, Matalliotakis M, Zervou MI, Matalliotaki C, Krithinakis K, Matalliotakis I, Spandidos DA and Goulielmos GN. Defining the genetic profile of endometriosis (Review). *Exp. Ther. Med.* 2019;17(5):3267-3281. DOI: 10.3892/etm.2019.7346.
43. Kostjuk SA. Geny predispolozhennosti k mul'tifaktornym zabolevanijam i geneticheskij polimorfizm: chto jeto takoe? *Medicinskie novosti*. – 2020;7:42-46. (in Russian)
44. Golovchenko IO, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Geneticheskie faktory razvitija jendometrioza. (Dannye polnogenomnyh issledovanij). *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2022;22(3):30-36. DOI: 10.17116/rosakush20222203130. (in Russian)
45. Najdukova AA, Kaprina EK, Donnikov AE, Chernuha GE. Geneticheskie aspekty formirovanija sindroma polikistoznyh jaichnikov. *Akusherstvo i ginekologija*. 2016;3:16-22. (in Russian)
46. Ponomareva TA, Altuhova OB, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Rol' geneticheskikh faktorov v formirovanii jendometrioidnyh porazhenij. *Akusherstvo, Ginekologija i Reprodukcija*. 2023;17(4):443-454. (in Russian)
47. Anikaev AJu, Lomonosov AM. Primenenie sekvenirovanija novogo pokolenija (NGS) v klinicheskoy praktike. *Laboratornaja sluzhba*. 2014;3(1):32-36. (in Russian)
48. Arakeljan AS, Shubina E, Poprjaduhin AJu, Gol'cov AJu, Trofimov DJu, Adamjan LV. Sekvenirovanie jekzoma dlja diagnostiki i prognozirovaniya riskov razvitija anomalij matki i vlagalishha. *Akusherstvo i Ginekologija*. 2021;12:120-127. DOI: 10.18565/aig.2021.12.120-127. (in Russian)
49. Stecenko IF, Krasnenko AJu, Stanoevich US, Meshherjakov AA, Vorotnikov IK, Druzhilovskaja OS, Belova VA, Churov AV. Identifikacija BRCA1/2-mutacij pri rake molochnoj zhelezy s primeneniem tehnologii vysokoproizvoditel'nogo sekvenirovanija. *Vestnik RGMU*. 2018;6:183-189. DOI: 10.24075/vrgmu.2018.074. (in Russian)
50. Nicolussi A, Belardinilli F, Silvestri V, Mahdavian Y, Valentini V, D'Inzeo S, Petroni M, Zani M, Ferraro S, Di Giulio S, Fabretti F, Fratini B, Gradilone A, Ottini L, Giannini G, Coppa A, Capalbo C. Identification of novel BRCA1 large genomic rearrangements by a computational algorithm of amplicon-based Next-Generation Sequencing data. *PeerJ*. 2019;7:7972. DOI: 10.7717/peerj.7972.
51. Shagam LI, Voinova VJu. Vozmozhnosti i ogranichenija vysokoproizvoditel'nogo sekvenirovanija v diagnostike monogennyh zabolevanij. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016;61(2):105-109. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-2-105-109. (in Russian)
52. Abbasi A, Alexandrov LB. Significance and limitations of the use of next-generation sequencing technologies for detecting mutational signatures. *DNA Repair*. 2021;107:103200. DOI: 10.1016/j.dnarep.2021.103200.
53. Suhij GT, Trofimov DJu, Barkov IJu, Donnikov AE, Shubina ES, Korostin DO, Ekimov AN, Gol'cov AJu, Baharev VA, Karetnikova NA, Borovikov PI, Tetruashvili NK, Kim LV, Gata AS, Pavlovich SV, Skrbabin KG, Prohorchuk EB, Mazur AM, Pantjuh KS. Novye podhody k provedeniju prenatal'nogo skringinga hromosomnoj patologii: DNK-skrining po krovi materi. *Akusherstvo i Ginekologija*. 2016;6. DOI: 10.18565/aig.2016.6.recomendations. (in Russian)

MODERN GENETIC METHODS FOR SOLVING APPLIED PROBLEMS IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

S. A. Kostiuk, L. F. Mozheiko, O. S. Poluyan, T. V. Pinchuk

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Background. Advances in human genetics research have increased interest in studying the genetic aspects of the prevalence of a number of diseases, including gynecologic diseases. Using modern molecular techniques, research is being conducted to determine the role of genetic factors in reproductive disorders, in the etiology of spontaneous abortions and congenital anomalies.

Objective. To evaluate the possibilities of molecular genetic methods of laboratory diagnostics for solving applied issues in obstetrics and gynecology.

Materials and methods. Scientific publications on the use of molecular methods of laboratory diagnostics for solving applied issues in obstetrics and gynecology were analyzed.

Results. The data on the problem of application of modern genetic methods such as chromosomal microarray analysis, PCR, sequencing in obstetrics and gynecology are presented. The data on the study of genetic factors associated with obstetric pathology and gynecologic diseases are presented.

Conclusions. Genetic methods make it possible to diagnose a wide range of gynecological diseases, identify the DNA of pathogens of sexually transmitted infections, which is of current importance both for gynecological patients and to determine the tactics of pregnancy and childbirth, to establish associations of gene polymorphisms with the development of gynecological diseases and obstetric pathologies.

Keywords: gynecological diseases, candidate genes, PCR, chromosomal microarray analysis, sequencing.

For citation: Kostiuk SA, Mozheiko LF, Poluyan OS, Pinchuk TV. Modern genetic methods for solving applied problems in obstetrics and gynecology. *Biochemistry and Molecular Biology*. 2024, vol. 3, no. 1(4). pp. 238–246 (in Russian).

Поступила 09.04.2024