

© А. С. Шульга², Е. В. Бутенко¹,
А. А. Александрова¹,
Л. В. Гутникова¹, А. Н. Рыма-
шевский², А. В. Шестопалов²,
Т. П. Шкурят¹

¹ НИИ Биологии ЮФУ,

² Кафедра общей и клинической
биохимии №2 ГОУ ВПО РостГМУ
Минздравсоцразвития РФ,
г. Ростов-на-Дону

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ ГРЕЛИНА, ГОРМОНА РОСТА, ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА-1, ЛЕПТИНА, ИНСУЛИНА, ТИРЕОТРОПИНА И ТИРОКСИНА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

УДК: 618.3–06:616.8–009.24–07

■ Представлены результаты исследования активности системы тиреоидных гормонов, оси грелин-соматотропин-инсулиноподобный фактор роста-1, инсулина и лептина в материнской и пуповинной крови у 58 женщин с физиологическим течением беременности и у 13 женщин с гестозом второй половины беременности. Установлено, что у беременных из группы с гестозом имеются существенные изменения уровней исследуемых гормонов, направленные на активацию компенсаторно — приспособительных реакций как со стороны организма матери, так и со стороны организма плода.

■ **Ключевые слова:** грелин, гормон роста; инсулиноподобный фактор роста-1; лептин; инсулин; тиреотропин; тироксин; преэклампсия.

Введение

Гестоз второй половины беременности до настоящего времени остается одной из самых актуальных проблем современного акушерства [5,6]. Частота его неуклонно растет, не имея тенденции к снижению, и составляет от 17 до 25 % [2]. У женщин, перенесших это осложнение беременности, в дальнейшем формируются хроническая патология почек, гипертоническая болезнь, различные эндокринные нарушения [2, 4, 17]. По данным ВОЗ, гестозы являются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности [8]. У каждого пятого ребенка, родившегося от матери с гестозом, регистрируются нарушения физического и психоэмоционального развития [7].

Главным направлением в решении проблемы гестоза считается своевременная диагностика на доклинической стадии для осуществления профилактики [1, 2, 9]. Предложено большое количество методов прогнозирования гестоза, недостатками большинства из них являются либо низкая чувствительность и инвазивный характер, либо сложность выполнения и высокая стоимость.

Все большее число публикаций освещает роль гормональной оси грелин-соматотропин-инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), лептина и инсулина в функционировании репродуктивной системы как в норме, так и при патологии.

Лептин, грелин и инсулин являются центральными модуляторами энергетического обмена [14], регулируя пищевое поведение, депонирование и мобилизацию питательных веществ.

М-РНК лептина и сплайс-варианты его рецепторов OB-R, OB-Ra и OB-Rb были обнаружены в плаценте, в количествах, сопоставимых с таковыми для белой жировой ткани, являющейся основным местом экспрессии гена лептина ob [23]. Экспрессия грелина, являющегося эндогенным лигандом рецептора секреции гормона роста (ГР), была обнаружена в эндометрии и в большей степени в децидуализированном эндометрии, как и экспрессия рецептора секреции гормона роста [19]. Эти факты позволяют сделать вывод о возможной паракринной и аутокринной роли рассматриваемых гормонов в процессах плацентогенеза и эмбриогенеза [20].

Лептин необходим для развития беременности, так как для клеток трофобласта он является трофическим и ми-

тогенным фактором, снижающим апоптотическую активность и стимулирующим пролиферацию. Также установлено, что лептин стимулирует синтез фетального фибронектина, матричных металлопротеиназ-2 и -9, интегрин, тем самым придавая инвазивный фенотип клеткам цитотрофобласта [22]. Показано, что лептин способствует плацентарному ангиогенезу, синергически взаимодействуя с несколькими факторами роста, включая фактор роста эндотелия сосудов, основной фактор роста фибробластов и тромбоцитарный фактор роста В [10].

Основную роль в пролиферации клеточных компонентов эндотелия сосудов играют специфически экспрессированные во время пролиферативной фазы клеточного цикла факторы роста, в том числе и инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) [24]. Вероятно, ИФР и ИФР-связывающие белки участвуют в межклеточных взаимодействиях между трофобластом и материнскими децидуальными клетками при развитии плаценты и ее функционировании [18].

Тем не менее, исследования, касающиеся выяснения роли лептина, грелина, гормона роста, инсулина, ИФР-1, а также тиреоидных гормонов в аспекте физиологически протекающей беременности и при осложненном ее течении, фрагментарны и остается много нерешенных вопросов, относительно их физиологического и патогенетического значения, диагностической информативности этих показателей.

Цель работы

Изучение содержания в сыворотке материнской и пуповинной крови при физиологической беременности и гестозе грелина, соматотропина, ИФР-1, белка связывающего инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФРСБ1), лептина, инсулина, свободной фракции тироксина (Т4 св.) и тиреоидного гормона (ТТГ).

Материалы и методы

Выборка беременных женщин с физиологической и осложненной беременностью сформирована на основании акушерско-гинекологического анамнеза, ультразвуковой диагностики, регистрации маточно-плацентарного и плодового кровотока, кардиотокографического исследования плода, биохимического исследования содержания альфафетопротеина, хорионического гонадотропина и свободного эстриола. Все женщины подписали информированное добровольное согласие на участие в данном исследовании.

Беременные женщины были распределены на следующие группы: с физиологическим течением беременности (группа 1, n = 58), с гестозом (группа 2, n = 13). Материалом для исследования являлась материнская и пуповинная кровь на 38–40 неделях гестации.

Концентрацию грелина определяли в плазме крови. Концентрацию соматотропина, ИФР-1, ИФРСБ1, лептина, инсулина, Т4 св. и ТТГ — в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства Peninsula Laboratories, LLC (USA), DRG (Germany) и DBC (Canada). Полученные результаты обработаны стандартными статистическими методами с применением пакета программ Statistica 6.1.

Результаты исследования и их обсуждение

При физиологической беременности значения Т4 св. материнской крови ниже границы минимальных значений (референсный интервал 10–23,2 пмоль/л) определялись в 47,73 % образцах сыворотки. Вместе с тем, уровень ТТГ, при установленных референсных значениях в 0,23–3,4 мкМЕ/мл, не был выше верхней границы ни у одной беременной (табл. 1). Вероятно, снижение концентрации Т4 св. в материнской крови при физиологической бе-

Таблица 1

Содержание инсулина, лептина, ТТГ, Т4 св. в организме матери и ребенка при физиологической беременности и преэклампсии (38–40 нед.)

Показатель	Материнская кровь		Пуповинная кровь	
	Физиологическая беременность М±m	Гестоз М±m	Физиологическая беременность М±m	Гестоз М±m
Инсулин, мкМЕ/мл.	12,17±0,85	11,67±1,74	8,05±0,60	7,72±0,57
Лептин, нг/мл	26,43±2,43	*39,59±4,94	12,85±1,26**	*7,32±1,18**
Т4 своб., пмоль/л	10,64±0,40	*8,93±0,51	10,93±0,36	10,22±0,74
ТТГ, мкМЕ/мл	2,01±0,09	*2,67±0,44	5,78±0,51**	5,92±0,58**

Примечание: * – статистически значимые различия (p < 0,05) в сравнении с физиологической беременностью.
** – статистически значимые различия (p < 0,05) в сравнении с материнской кровью

Таблица 2

Уровни ИФР-1, соматотропина, грелина, ИФРСБ-1 в пуповинной и материнской крови (38–40 нед.)

Показатель	Материнская кровь		Пуповинная кровь	
	Физиологическая беременность М±m	Гестоз М±m	Физиологическая беременность М±m	Гестоз М±m
Гормон роста, нг/мл	2,53±0,15	2,17±0,34	9,29±0,83**	*14,85±2,57**
Грелин, нг/мл	0,28±0,01	*0,23±0,03	0,26±0,02	0,19±0,04
Лептин/ грелин	107,34±11,68	*239,52±63,58	69,98±9,73**	64,90±17,81**
ИФР-1, нг/мл	255,73±15,28	296,28±31,24	77,17±4,41**	63,89±5,92**
ИФРСБ1, нг/мл	101,96±8,78	124,05±19,58		

Примечание: * – статистически значимые различия (p<0,05) в сравнении с физиологической беременностью.
** – статистически значимые различия (p<0,05) в сравнении с материнской кровью.

ременности объясняется повышением уровня тироксин-связывающего глобулина и активности плацентарных деиодиназ при беременности [12].

Примечательно, что уровень ТТГ в пуповинной крови более чем в 2 раза превышал значения в материнской крови как при физиологической беременности, так и осложненной гестозом, что возможно связано с активацией адаптивных компенсаторных механизмов в организме плода.

Значение ТТГ материнской крови в группе с гестозом увеличивалось в среднем на 24,72 % (p = 0,020). На этом фоне уровень Т4 св. в крови беременных из группы 2 снижался на 16,07 % (p = 0,044). При этом частота регистрации в материнской крови у беременных с гестозом Т4 св. менее 10 пмоль/л была достоверно выше, чем при физиологической беременности и составляла 72,73 %.

Также обращают на себя внимание более низкие уровни инсулина и лептина пуповинной крови по сравнению с таковыми в материнской крови.

При гестозе на фоне неизменного уровня инсулина регистрируются разнонаправленные изменения в пуповинной и материнской крови: при статистически значимом повышении лептина в материнской крови на 33,25 % отмечается тенденция к снижению лептина в пуповинной крови на 43,04 %.

Гиперлептинемия материнской крови в случае беременности осложненной гестозом отчасти может объясняться нарастанием концентраций провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-4 и TNF-α) [21], усиливающих экспрессию гена лептина, а также увеличением массы лептин-синтезирующей жировой ткани к концу 3 триместра.

Нами было определено достоверное снижение концентрации грелина в организме матери в группе 2 на 17,86 % (p = 0,038) при неиз-

менном уровне этого показателя в пуповинной крови (табл. 2).

Стоит отметить, что значения соматотропина в пуповинной крови превышали значения в крови беременных при физиологическом течении более, чем в 3,5 раза, а при гестозе почти в 7 раз. Во второй группе выявлялось нарастание средних значений гормона роста плода на 37,44 % (p = 0,010), что может быть объяснено активностью соматотропина как стрессорного гормона.

Уровень ИФР-1 в материнской и пуповинной крови статистически значимых изменений не претерпевал, однако в организме матери обнаруживались существенно более высокие цифры этого показателя, чем в пуповинной крови. Белок, связывающий ИФР-1, в материнской крови статистически значимо не изменялся.

Плацента принимает активное участие в метаболизме тиреоидных гормонов и в переносе этих гормонов и йода от матери к плоду. В плаценте функционируют дейодиназы, среди которых наибольшей активностью обладает 5-дейодиназа III типа (D3), катализирующая дейодирование Т4 матери до реверсивного Т3 (рТ3) [13]. При этом процессе высвобождается йод, который может переноситься к плоду и использоваться для синтеза его тиреоидных гормонов, играющих одну из ключевых ролей в дифференцировке и росте фетальных тканей.

Необходимо упомянуть, что повышенная продукция эстрогенов во время беременности приводит к увеличению синтеза тироксин-связывающего глобулина (ТСГ) в печени [12]. Кроме того, при беременности увеличивается связывание ТСГ с сиаловыми кислотами, приводя к существенному снижению его клиренса. Как следствие, к концу 20–22 недели гестации уровень ТСГ удваивается, что сопровождается комплексированием с ТСГ дополнительного количества свободных тиреоидных гормонов.

На сегодняшний день уже появилось достаточно сведений относительно дисбаланса цитокинов в материнской и пуповинной крови в динамике беременности, осложненной гестозом [21]. Как видно из опубликованных исследований [21, 25], в динамике развития беременности, осложненной среднетяжелой и тяжелой формами гестоза, возникает выраженный дисбаланс цитокинов (нарастание концентраций ИЛ-1, ИЛ-4 и TNF- α), обнаруживаемый в пуповинной и материнской крови. Провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли (TNF- α), ИЛ-1 и бактериальные липополисахариды, активируют синтез мРНК лептина в жировой ткани, тем самым увеличивая его концентрацию. Определяемое повышение уровня лептина материнской крови может быть объяснено тем, что этот гормональный фактор рассматривается в качестве одного из ключевых элементов системы регуляции энергетического метаболизма, роста и развития плода [14]. Повышаясь при патологическом течении беременности, гиперлептинемия, вероятно, является адаптационным резервным механизмом, направленным на сохранение беременности. Отдельные исследования указывают на то, что лептин через активацию эндотелиального Об-рецептора генерирует ростовой сигнал через тирозинкиназные пути и стимулирует ангионеогенез [10]. Это может указывать на существенную роль данного адипокина, учитывая его физиологические эффекты на процессы пролиферации и ангионеогенеза, в поддержании жизнедеятельности плода при осложненных вариантах течения беременности.

Наряду с этим, уровень лептина отражает энергетические резервы организма в виде депо жировой ткани. Во время беременности наблюдаются положительный энергетический баланс и увеличение объема потребляемой пищи, необходимого для сохранения энергетических запасов матери. Жировая масса является основным определяющим фактором, стимулирующим синтез лептина. Потеря массы жировой ткани связана с понижением циркулирующих уровней рассматриваемого цитокина и увеличением темпов потребления калорий и запасания энергии. Нами была отмечена положительная корреляция между уровнем лептина и весом беременной. Аналогичным образом, определяя лептин как регулятор метаболических процессов, можно предположить, что уменьшение концентрации данного гормона в пуповинной крови косвенно свидетельствует о снижении энергетических депо в организме плода. В первую очередь это связано с уменьшением за-

пасов жировой ткани, возникающего на фоне относительного дефицита транспорта нутриентов через фетоплацентарный комплекс при гестозе. Как следствие, снижена и продукция лептина, основным местом синтеза которого являются адипоциты.

С позиции реципрокных взаимосвязей между лептином и грелином можно объяснить уменьшение уровня последнего в ходе нашего исследования в материнской крови на фоне гиперлептинемии. Ранее в отдельных работах уже освещалось прямое ингибирующее влияние лептина на экспрессию грелина [16].

Нарастание уровня гормона роста в пуповинной крови может быть расценено как механизм поддержания должествующих значений глюкозы крови, основного энергетического субстрата организма, в условиях гипоксии плода и относительного дефицита потока питательных веществ через фетоплацентарный барьер, имеющих место при гестозе.

Делая попытку объяснить обнаруженные сдвиги соматотропина материнской крови, уместно привести результаты одного исследования, в ходе которого было установлено, что сахарный диабет и депривация пищи приводят к уменьшению мРНК рецепторов к соматостатину 1, 2 и 3-го типа в гипофизе примерно на 80% по сравнению с контрольными животными, получающими нормальное питание [11]. Эти экспериментальные данные четко показывают взаимосвязь количества рецепторов к соматостатину с состоянием обмена веществ. В условиях фетоплацентарной недостаточности, что имеет место при гестозе, отмечается дефицит нутриентов поступающих к плоду из материнского кровотока. Предположительно, в этом случае также будет снижаться соматостатиновая активность в организме плода, способствуя релизину соматотрофами гипофиза гормона роста.

Интересно отметить, что в ходе эксперимента в пуповинной крови на фоне повышения уровня гормона роста концентрация его посредника — инсулиноподобного фактора роста-1 не изменялась. Мы полагаем, что наблюдаемое нарушение прямой взаимосвязи между этими двумя гормонами можно в некоторой мере объяснить модуляцией чувствительности рецепторного аппарата клеток фактором тканевой гипоксии, отмечаемым при гестозе. В подтверждение данной гипотезы примечательно исследование Delafontaine P. et al. [15], показавшее, что TNF- α , экспрессия гена которого повышается при гестозе [4], стимулирует тирозин-киназную активность рецепторов к инсулиноподобному фактору роста.

В целом, большую часть детектируемых нами гормональных сдвигов в материнской и пуповинной крови можно охарактеризовать как универсальные адаптационно-компенсаторные изменения нейроэндокринной системы плода и беременной, направленные на поддержание гомеостаза и процессов гестации.

Исследование выполнено в рамках госконтракта № 02.740.11.05.01. ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг. ».

Литература

1. Кузьмин В. Н. Гестоз у беременных. Вопросы диагностики и акушерской тактики // Лечащий врач. — 2003. — № 9. — С. 70–74.
2. Кулаков В. И., О. Г. Фролова, Токова З. З. Пути снижения материнской смертности в РФ // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 2. — С. 3–6.
3. Лапина В. Г., Качалина Т. С., Каткова Н. Ю. Прогностическое значение определения неоптерина и провоспалительных цитокинов в комплексной оценке риска возникновения гестоза // Медицинский альманах. — 2010. — № 4. — С. 103–104.
4. Медвинский И. Д., Зислин Б. Д., Юрченко Л. Н. Концепция развития полиорганной недостаточности на модели гестоза // Анестезиология и реаниматология. — 2000. — № 3. — С. 48–52.
5. Мурашко Л. Е. Новые подходы к патогенезу и диагностике гестоза // Новые технологии в акушерстве и гинекологии: материалы науч. форума. — М., 1999. — С. 96–99.
6. Репина М. А. Гестоз как причина материнской смертности // Журнал акушерства и женских болезней. — 2000. — № 3. — С. 11–18.
7. Сидорова И. С. Фетоплацентарная недостаточность (клинико-диагностические аспекты). — М.: Знание-М, 2000. — 126 с.
8. Современные подходы к коррекции нарушений дисфункции почек у беременных женщин / Репина М. А. [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2004. — Вып. 2. — С. 48–54.
9. Филимончикова И. Д., Чижова Г. В. Новые подходы к ранней диагностике и профилактике гестоза // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 1. — С. 46–48.
10. Bajoria R., Sooranna S. R., Warda B. S. Prospective Function of placental leptin at maternal-fetal interface // Placenta. — 2002. — Vol. 23. — P. 103–115.
11. Berelowitz M., Song J., Bruno J. F. Regulation of somatostatin receptor mRNA expression // Ciba Found. Symp. — 1995. — Vol. 190. — P. 111–122.
12. Brent G. A. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy // Clin. Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 40, N 1. — P. 3–15.
13. Chan S., Kachilele S., Hobbs E. Placental Iodothyronine Deiodinase Expression in Normal and Growth-Restricted Human Pregnancies // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 9. — P. 4488–4495.
14. Cord leptin level and fetal macrosomia / Wiznitzer A. [et al.] // Obstet. Gyne-col. — 2000. — Vol. 96. — P. 707–713.
15. Delafontaine P., Yao-Hua Song, Yangxin Li. Expression, Regulation, and Function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 Binding Proteins in Blood Vessels // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. — 2004. — Vol. 24. — P. 435–443.
16. Direct effect of leptin on gastric leptin secretion / Lippl F [et al.] // Horm. Metab. — 2005. — Vol. 37. — P. 123–125.
17. Dufour P., Subtil D., Puech F. Hypertension in pregnancy. Diagnosis, complications, treatment // Rev. Prat. — 2000. — Vol. 11. — P. 1231–1237.
18. Forbes K., Westwood M. The IGF Axis and Placental Function // Horm. Res. — 2008. — Vol. 69. — P. 129–137.
19. Ghrelin in neonatal rats: distribution in stomach and its possible role / Hayashida T. [et al.] // J. Endocrinol. — 2002. — Vol. 173. — P. 239–245.
20. Ghrelin is involved in the decidualization of human endometrial stromal cells / Tanaka K. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 2335–2340.
21. Heikkinen J., Mottonen M., Pulkki K. Cytokine levels in midtrimester amniotic fluid in normal pregnancy and in the prediction of preeclampsia // Scand. J. Immunol. — 2001. — Vol. 53, N 3. — P. 310–314.
22. Leptin modulates extracellular matrix molecules and metalloproteinases: possible implications for trophoblast invasion / Castellucci M. [et al.] // Mol. Hum. Reprod. — 2000. — Vol. 6. — P. 951–958.
23. Ontogeny of the expression of leptin and its receptor in the murine fetus and placenta / Hoggard N. [et al.] // Br. J. Nutr. — 2000. — Vol. 83. — P. 317–326.
24. Possible angiogenic roles of insulin-like growth factor II and its receptors in uterine vascular adaptation to pregnancy/Herr F [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 4811–4817.
25. Potential markers of preeclampsia: review / Grill S. [et al.] // Reprod. Biol. Endocrinol. — 2009. — Vol. 14, N7. — P. 70–78.

Статья представлена В. В. Потиным,
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН
Санкт-Петербург

CHANGE OF LEVELS OF GHRELIN, GROWTH HORMONE, INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1, LEPTIN, INSULIN, THYREOTROPIN AND THYROXIN AT PREGNANCY PHYSIOLOGICAL AND COMPLICATED WITH PREECLAMPSIA

Shulga A. S., Butenko E. V., Gutnikova L. V., Alexandrova A. A., Rymashevsky A. N., Shestopalov A. V., Shkurat T. P.

■ **Summary:** The paper gives the results of the study of levels of thyroid hormones, an ghrelin-somatotropin-insulin-like growth factor I axis, insulin and leptin in maternal and umbilical blood at 58 women with a physiological pregnancy

and at 13 women with preeclampsia. It is established, that pregnant women with preeclampsia have significant changes of levels of the investigated hormones, directed on activation of adaptive reactions both from side of an mother organism, and from side of a fetus.

■ **Key words:** ghrelin; growth hormone; insulin-like growth factor 1; leptin; insulin; thyreotropin; thyroxin; preeclampsia.

■ Адреса авторов для переписки

Шульга Александр Сергеевич — аспирант кафедры общей и клинической биохимии № 2. ГОУ ВПО РостГМУ Минздравсоцразвития РФ. 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер. 29.

E-mail: contrarius@yandex.ru.

Бутенко Елена Викторовна — м. н. с. лаборатории биомедицины. НИИ Биологии ЮФУ. 344104, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/1.

E-mail: evbutenko@sfned.ru.

Александрова Анжела Аслановна — зав. лаб. биомедицины, к. б. н. НИИ Биологии ЮФУ. 344104, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/1.

E-mail: aalexsandrova@mail.ru.

Гутникова Людмила Валерьевна — с. н. с. лаборатории биомедицины, к. б. н. НИИ Биологии ЮФУ. 344104, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/1. **E-mail:** gutnikova@mail.ru.

Рымашевский Александр Николаевич — зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1, д. м. н., профессор. ГОУ ВПО РостГМУ Минздравсоцразвития РФ. 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер. 29. **E-mail:** rymashevskyan@mail.ru.

Шестопалов Александр Вячеславович — зав. кафедрой общей и клинической биохимии № 2, д. м. н., профессор. ГОУ ВПО РостГМУ Минздравсоцразвития РФ. 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер. **E-mail:** al-shest@yandex.ru

Шкурат Татьяна Павловна — директор НИИ биологии, д. б. н., профессор. НИИ Биологии ЮФУ. 344104, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/1. **E-mail:** tshkurat@yandex.ru

Shulga Alexander Sergeevich — postgraduate student general and clinical department № 2. Rostov State Medical University. 344022, Nahichevansky lane 29, Rostov-on-the Don. **E-mail:** contrarius@yandex.ru.

Butenko Elena Victorovna — junior research fellow biomedicine laboratory. Southern Federal University. Biology research institute, genetics department biological-ground faculty, 344104, Stachki avenue 194/1, Rostov-on-the Don. **E-mail:** evbutenko@sfned.ru.

Alexandrova Anjela Aslanovna — chief of biomedical laboratory, candidate of biological science. Southern Federal University, Biology research institute, genetics department biological-ground faculty, 344104, Stachki avenue 194/1, Rostov-on-the Don.

E-mail: aalexsandrova@mail.ru.

Gutnikova Ludmila Valerievna — senior staff scientist biomedicine laboratory, candidate of biological science. Southern Federal University, Biology research institute, genetics department biological-ground faculty. 344104, Stachki avenue 194/1, Rostov-on-the Don.

E-mail: gutnikova@mail.ru

Rymashevsky Alexander Nicolaevich — head of a chair obstetrics and gynecology department №1, Doctor of Medicine, professor. Rostov State Medical University. 344022, Nahichevansky lane 29, Rostov-on-the Don.

E-mail: rymashevskyan@mail.ru

Shestopalov Alexander Vyacheslavovich — head of a chair general and clinical department №2, Doctor of Medicine, professor. Rostov State Medical University. 344022, Nahichevansky lane 29, Rostov-on-the Don. **E-mail:** al-shest@yandex.ru

Shkurat Tatiana Pavlovna — director of biology research institute, Doctor of Biology. Southern Federal University, Biology research institute, genetics department biological-ground faculty. 344104, Stachki avenue 194/1, Rostov-on-the Don. **E-mail:** tshkurat@yandex.ru