

# Влияние эпигенетических процессов на экспрессию генов стероидных рецепторов при миоме матки

Ф.М.Есенева<sup>1</sup>, О.Н.Шалаев<sup>1</sup>, А.А.Оразмурадов<sup>1</sup>,  
В.Е.Радзинский<sup>1</sup>, В.И.Киселев<sup>2</sup>, Л.Я.Салимова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов,  
Москва

<sup>2</sup>Институт медико-биологических проблем  
Российского университета дружбы народов,  
Москва

<sup>3</sup>Городская клиническая больница им.  
В.М.Буянова, Москва

В статье представлены результаты исследования влияния эпигенетических процессов на экспрессию генов эстрогенового (*ERα*) и прогестеронового (*PRB*) рецепторов, произведена попытка оценить роль ДНК-метилирования в патогенезе миомы матки. Авторы подчеркивают перспективу изучения эпигенетических механизмов и применения эпигенетической терапии в практике в будущем. Цель исследования: изучить патогенетическое значение ДНК-метилирования генов эстрогенового (*ERα*) и прогестеронового (*PRB*) рецепторов в развитии и прогнозировании миомы матки по сравнению с тканью нормального миометрия. Материал и методы: изучены образцы биоптатов миоматозного узла миометрия, полученные в ходе консервативной миомэктомии или экстирпации матки у 30 пациенток в возрасте от 35 до 45 лет (средний возраст 40 лет). В контрольную группу вошли образцы биоптатов нормального миометрия, взятые у тех же самых пациенток. Все образцы прошли этапы выделения ДНК, проведения «тачдаун» ПЦР-амплификации, секвенирования и статистического анализа результатов секвенирования. *Результаты:* выявлено гипометилирование в области промоторов генов эстрогенового (*ERα*) и прогестеронового (*PRB*) рецепторов. *Заключение:* ДНК-метилирование может играть ключевую роль в патогенезе миомы матки и требует дальнейших исследований в этом направлении.

**Ключевые слова:** миома матки, эпигенетика, эпигенетические механизмы, ДНК-метилирование, ген *ERα*, ген *PRB*.

The article presents the study results of the effect of epigenetic processes on the expression of estrogen (*ERα*) and progesterone (*PRB*) receptor genes, an attempt was made to evaluate the role of DNA methylation in the pathogenesis of uterine myomas. The authors emphasize the prospect of studying epigenetic mechanisms and applying epigenetic therapy in future practice. *Study objective:* to evaluate the pathogenetic relevance of DNA-methylation of the estrogen (*ERα*) and progesterone (*PRB*) receptor genes in the development and prediction of uterine myoma in comparison with normal myometrium tissue. *Material and methods:* samples of myometrial myoma biopsy specimens obtained during conservative myomectomy or uterine extirpation in 30 patients aged 35 to 45 years (mean age 40 years) were studied. The control group included samples of biopsy specimens of normal myometrium taken from the same patients. All samples underwent DNA isolation, «touchdown» PCR amplification, sequencing, and statistical analysis of sequencing results. *Study results:* hypomethylation in promotor region of genes of the steroid hormone receptors have been found. *Conclusion:* DNA-methylation may play the key role in myoma initiation and requires further examination.

**Keywords:** myoma, epigenetics, epigenetic mechanisms, DNA-methylation, gene *ERα*, gene *PRB*.

Расшифровка генома человека – несомненно важнейшее научное достижение, сравнимое с полетом человека в космос. Благодаря молекулярно-генетическим исследованиям стало возможным картирование генетических заболеваний, осознание роли генетических факторов в патологии человеческого организма. Однако мутации одного гена встречаются лишь у 1–2% всех заболеваний человека, все остальные заболевания являются многофакторными заболеваниями, как и миома матки.

Введение персонализированной предиктивной медицины – следующий шаг медицины будущего. При разработке и широком использовании полногеномного скрининга заболеваний (GWAS) изначально казалось, что все многофакторные заболевания являются результатом генетических мутаций и полиморфизмов. Однако действительность оказалась намного сложнее. Например, рост человека определяется на 80% унаследованными генами [1], при этом нам известно около 40 генов, ответственных за антропометрические показатели. По данным GWAS анализа, стало понятно, что данные гены ответственны только за 5–10% характеристик роста, и более 80% располагаются в некодирующей области генома, таким образом, возникает «недостающая наследственность» («missing heritability»). В последнее время исследователи постепенно приходят к выводу о том, что выявление генов-кандидатов не достаточно для диагностики и развития многофакторных заболеваний [2].

Переход от составления списка генов – кандидатов к изучению «недостающей наследственности», от изучения статической информации – к изучению динамической информации стимулирует запуск эпигенетических исследований. Анализ адаптивных эпигенетических изменений становится все более

## Influence of the Epigenetic Processes on the Expression of the Steroid Hormone Receptors Genes in Uterine Myomas

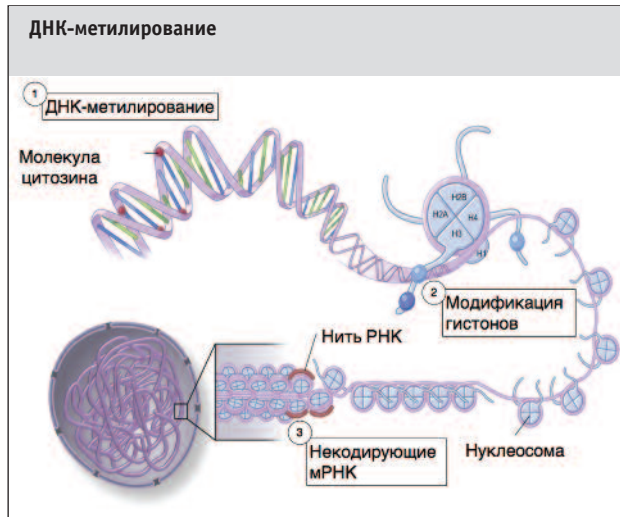
F.M.Eseneeva<sup>1</sup>, O.N. Shalaev<sup>1</sup>, A.A.Orazmuradov<sup>1</sup>,  
V.E.Radzinsky<sup>1</sup>, V.I.Kiselev<sup>2</sup>, L.Ya.Salimova<sup>3</sup>

**Таблица 1. Данные по ДНК-метилированию гена эстрогенового рецептора**

Биоптаты	Гиперметилирование	Гипометилирование
Миоматозная ткань (n=30)	3 (10%)	27(90%)
Здоровый миометрий (n=30)	0	0

**Таблица 2. Данные по ДНК-метилированию гена прогестеронового рецептора**

Биоптаты	Гиперметилирование	Гипометилирование
Миоматозная ткань (n=30)	2 (6,67%)	28 (93,33%)
Здоровый миометрий (n=30)	0	0



востребованным. В последние несколько лет в мире появились такие масштабные проекты, как «Международный консорциум по эпигеному человека» и «Дорожная карта эпигеномного картирования», цель которых изучить человеческие эпигеномы при различных заболеваниях человека. По данным Grand View Research, к 2022 г. общемировые затраты в области эпигенетики составят более \$16 млрд долларов. Изучение вклада эпигенетических модификаций генома в развитии того или иного заболевания – одно из перспективных векторов современной науки. На сегодняшний день выявлена связь между эпигенетикой и некоторыми опухолевыми процессами [3], невынашиванием [4].

Эпигенетика исследует наследственные и ненаследственные изменения в экспрессии генов без каких-либо соответствующих структурных изменений в его нуклеотидной последовательности, которые не могут быть объяснены классическими мутациями или структурными нарушениями.

Выделяют три основных изученных эпигенетических механизма: ДНК-метилирование, модификация белков гистонов и РНК-интерференция [5–7] (см. рисунок). Метилирование ДНК является наиболее важной и активно изучаемой эпигенетической модификацией. Метилирование ДНК – модификация молекулы ДНК без изменения самой нуклеотидной последовательности ДНК, заключается в присоединении метильной группы к цитозину в составе цитозин-гуанинового динуклеотида в позиции С5 цитозинового кольца, при которой происходит выключение экспрессии гена, в то время как гипометилирование приводит к успешной транскрипции [8].

Метилирование цитозина катализируется специфической ДНК метилтрансферазой, которая переносит метильную группу от донора метильных групп S-аденозилметионина в 5'-позицию пиримидинового кольца [9].

## Фундаментальные механизмы эпигенетической регуляции [10]

Метилирование ДНК контролирует все генетические процессы в клетке: репликацию, транскрипцию, репарацию ДНК, рекомбинацию, транспозиции генов, защищает геном от экспрессии экзогенных вирусных и эндогенных повторяющихся последовательностей ДНК. У человека метилировано около 1% геномной ДНК, причем в норме метилированы, как правило, одиночные CpG динуклеотиды. Неметилированные пары CpG образуют, так называемые, CpG-островки внутри промотора гена, ближе к его 5'-концу [11]. ДНК метилирование специфично для каждого клеточного типа [12–14]. Данный эпигенетический механизм встречается при разных формах рака [18–25], сосудистых заболеваниях [26], заболеваниях иммунной системы [27], заболеваниях кожи [28]. При этом онкогены оказываются гипометилированными, в то время как гены-супрессоры роста опухоли оказываются гиперметилированными, что приводит к их эпигенетическому «умолчанию» и подавлению экспрессии [15–17].

В случае с миомой матки в литературе описаны работы, подтверждающие наличие aberrантного ДНК метилирования в миоматозной ткани [29, 30]. Современные исследования подтверждают традиционное мнение о ведущей роли эстрогенов в патогенезе миомы матки. Содержание рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани миомы выше, чем в неизмененном миометрии, и подвержено циклическим изменениям. В последнее время появились данные, подтверждающие возможность неординарного ДНК метилирования в случае с геном эстрогенового рецептора *ERα* [31]. Hiromi Asada с соавт. изучили статус метилирования ДНК в области промотора гена рецептора *ERα* (1188 to 299) в нормальной миометрии и в миоматозных клетках, и пришли к выводу, что цитозин в проксимальной части промотора *ERα* не метилирован ни в клетках миометрия, ни в клетках миомы матки. Однако 7 CpG участки дистальной части промотора гипометилированы, при этом это коррелирует с экспрессией м-рнк *ERα*. Необходимо отметить, что подобный вид корреляции не замечен при других гинекологических заболеваниях [31]. Так же выделены гены промотора *ERα*: *COL4A1*, *COL6A3*, *DAPK1*, *NUAK1* и др., подверженные aberrантному ДНК-метилированию [30].

Несмотря на то что метилирование гена прогестеронового рецептора широко изучено при раке молочной железы [32] и аденомиозе [33], при миоме матки таких данных в литературе не опубликовано.

Нам известно, что специфические физиологические и патологические условия влияют на трансформацию миометрия, и, как следствие, на развитие и рост миомы. Миома матки является многофакторным заболеванием с высокой распространенностью, многообразием клинических проявлений, разнородностью характеристик миоматозных

узлов. Учитывая противоречивость данных по статусу ДНК-метилирования эстрогеновых рецепторов, отсутствие данных по метилированию прогестеронового гена при миоме матки, мы посчитали перспективным изучение роли эпигенетических механизмов в патогенезе миомы матки и связи их с клинико-морфологическими особенностями данной опухоли.

Цель настоящего исследования – изучение особенностей ДНК метилирования генов *Era* и *PRB* при миоме матки по сравнению с тканью нормального миометрия.

## Материал и методы

**Образцы ткани. Пациенты.** В проспективном исследовании были изучены образцы биоптатов миоматозного узла миометрия, полученные в ходе консервативной миомэктомии или экстирпации матки у 30 пациенток в возрасте от 35 до 45 лет (средний возраст 40 лет). В контрольную группу вошли образцы биоптатов нормального миометрия, взятые у тех же самых пациенток. Размеры миоматозных узлов составляли от 2 до 16 см (среднее значение 6,7 см).

**Критерии включения** для группы женщин с миомой: подтвержденное клинико-лабораторными данными наличие одного или нескольких миоматозных узлов, требующее оперативного вмешательства; отсутствие в анамнезе эндометриоза, предраковых заболеваний шейки матки, онкологических заболеваний, подтвержденное клинико-лабораторными данными; отсутствие в анамнезе приема гормональной терапии для лечения миомы матки.

**Критерии исключения** для группы женщин с миомой: сопутствующие экстрагенитальные заболевания; наличие специфических инфекций и нейрорегенеративные заболевания, опухоли головного мозга; вредные привычки женщины (курение, злоупотребление алкоголем, наркотиками).

Эксперименты соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в РФ, утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ от 19.06.2003 г. №266. Все лица, участвующие в исследовании, дали письменное информированное согласие на участие в нем.

**Выделение ДНК.** Полученные образцы тканей были измельчены на кусочки по 2 мкг, которые затем подвергались лизису с целью выделения ДНК и переводу неметилированных остатков цитозина в тимин при сохранении неизменными метилированных остатков цитозина (бисульфитной конверсии). Для достижения данной цели был использован набор innuCONVERT Bisulfite All-In-One Kit (Analytik Jena, Германия). Все действия выполнялись согласно протоколу.

**Проведение ПЦР.** 50 нг бисульфит-конвертированной ДНК отбирали для последующей «тачдаун» ПЦР-амплификации с использованием полимеразной смеси GoTaq® HotStartGreenMasterMix (Promega, США) и праймеров для амплификации участков промоторов гена *WIF1* от -554 до -140 нуклеотидов до старт-кодона. Праймеры были синтезированы в компании «Евроген».

Секвенирование проводилось в центре коллективного пользования «ГЕНОМ» на базе Института молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН по

стандартному протоколу с использованием прямых праймеров и набора реактивов ABI PRISM® Big-Dye™ Terminator v. 3.1.

Статистический анализ результатов секвенирования проводили с использованием программного обеспечения DNA Sequencing Analysis Software версии 5.1 и ресурса QUMA [34]. Уровень ДНК-метилирования оценивали качественно (наличие/отсутствие). Положение сайтов метилирования на приведенном рисунке отмечено числами, которые соответствуют положению цитозина в паре CpG, считая от начала синтезированного участка ДНК.

Полученные в исследовании данные обработаны с использованием пакета статистических программ «Statistica 8.0» (порог статистической достоверности  $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

При анализе ДНК-метилирования биоптатов миоматозного узла у 3 пациенток из 30 выявлено метилирование гена эстрогенового рецептора *Era*, у 27 – отсутствие метилирования гена эстрогенового рецептора *Era* (10% vs. 90%,  $p=0,0273$ ), (табл. 1). Общий уровень метилирования составил 2,16%. В группе контроля (биоптаты здорового миометрия) у 100% пациентов выявлено отсутствие метилирования гена рецептора *Era*,  $p=0,0038$ ). Также при анализе ДНК-метилирования биоптатов миоматозного узла у 2 пациенток из 30 выявлено метилирование гена прогестеронового рецептора *PRB*, у 28 – отсутствие метилирования гена прогестеронового рецептора *PRB* (6,67% vs. 93,33%,  $p=0,03253$ ), (табл. 2). В группе контроля у 100% пациентов выявлено отсутствие метилирования гена рецептора *PRB*,  $p=0,038$ ), общий уровень метилирования составил 2,5%.

В ходе нашего исследования мы выявили особенности ДНК-метилирования при миоме матки: гипометилирование гена прогестеронового рецептора *PRB* и гипометилирование гена эстрогенового рецептора *Era*. Учитывая противоречивые данные литературы относительно метилирования гена эстрогенового рецептора при миоме матки, мы изучили статус метилирования в области промотора гена рецептора *Era* (-637 до -278 нуклеотидов до старт-кодона) и выявили гипометилирование в области промотора данного гена, наши данные сопоставимы с полученными результатами в исследованиях Н.Асада [31] и М.Нори [35]. Так же мы выявили гипометилирование прогестеронового рецептора. В целом, проведенное нами изучение статуса метилирования промоторной области генов эстрогенового и прогестеронового рецепторов показало, что метилирование генов стероидных рецепторов не является основным звеном патогенеза, но все же внесло определенную ясность в механизмы развития миомы матки; возможно, в дальнейшем, необходимо исследование на большей выборке пациентов, а также изучение влияния эпигенетических процессов на экспрессию генов, ассоциированных с миомой матки (ген *MED12*, например). Исследования в этом направлении необходимо продолжить для поиска ранних биомаркеров и возможностей эпигенетической терапии миомы, что безусловно может приблизить нас на один шаг ближе к персонализированной предиктивной медицине.

## Литература

1. Manolio T.A., Collins F.S., Cox N.J. et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2010; 461: 747–753.
2. Varmus H. Ten years on – the human genome and medicine. *New Engl. J. Med.* 2010; 362: 2028–9.

3. Пальцев М.А., Залетаев Д.В. Системы генетических и эпигенетических маркеров в диагностике онкологических заболеваний. М.: Медицина, 2009; 384. / Pal'cev M.A., Zaletaev D.V. Sistemy geneticheskikh i jepigeneticheskikh markerov v diagnostike onkologicheskikh zabolevanij. M.: Medicina, 2009; 384. [in Russian]
4. Лебедев И.Н. Эпигенетические модификации генома в эмбриональном периоде онтогенеза человека. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Новосибирск, 2008; 32. / Lebedev I.N. Jepigeneticheskie modifikacii genoma v jembrional'nom periode ontogeneza cheloveka. Avtoref. dis. ....d-ra biol. nauk. Novosibirsk, 2008; 32. [in Russian]
5. Kim G.H., Ryan J.J., Marsboom G., Archer S.L. Epigenetic mechanisms of pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2011; 1 (3): 347–56.
6. Jeong M., Sun D., Luo M. et al. Large conserved domains of low DNA methylation maintained by Dnmt3a. *Nat Genet.* 2014; 46 (1):17–23.
7. Wu et al., 2015, Epigenetic Regulation of Phosphodiesterases 2A and 3A Underlies Compromised  $\beta$ -Adrenergic Signaling in an iPSC Model of Dilated Cardiomyopathy *Cell Stem Cell* 17, 89–100 July 2, 2015 a2015 Elsevier Inc. <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2015.04.020>
8. Jones P.A. DNA methylation and cancer. *Oncogene.* 2002; 21 (35): 5358–5360.
9. Jones P.A., Baylin S.B. The epigenomics of cancer. *Cell.* 2007; 128 (4): 683–92.
10. Matthew Shu-Ching Yan, Charles C. Matouk, Philip A. Marsden. Epigenetics of the vascular endothelium *Journal of Applied Physiology* Published 1 September 2010; 109: 3: 916–926 DOI:10.1152/jappphysiol.00131.2010
11. Raha P., Thomas S., Thurn K.T., Park J., Munster P.N. Combined histone deacetylase inhibition and tamoxifen induces apoptosis in tamoxifen resistant breast cancer models, by reversing Bcl-2 overexpression. *Breast Cancer Res.* 2015 Dec;17(1):533. doi: 10.1186/s13058-015-0533-z. Epub 2015 Feb 25 Jan.15, 2015, *Gen. Genetic Engineering and Biotechnology News*, 35: 2.
12. Shiota K., Yanagimachi R. Epigenetics by DNA methylation for development of normal and cloned animals. *Differentiation.* 2002; 69: 162–6 [PubMed].
13. Lieb J.D., Beck S., Bulyk M.L., Farnham P., Hattori N. et al. (2006) Applying whole-genome studies of epigenetic regulation to study human disease. *Cytogenet Genome Res* 114: 1–15 [PMC free article] [PubMed].
14. Shiota K., Kogo Y., Ohgane J., Imamura T., Urano A. et al. Epigenetic marks by DNA methylation specific to stem, germ and somatic cells in mice. *Genes Cells.* 2002; 7: 961–9.
15. Kazanets A. et al. Epigenetic silencing of tumor suppressor genes: Paradigms, puzzles, and potential. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer.* The Authors. 2016; 1865: 2: 275–88.
16. Khalil H. et al. Aging is associated with hypermethylation of auto-phagy genes in macrophages. *Epigenetics.* 2016; 11: 5: 381–388.
17. Connolly R., Stearns V. Epigenetics as a therapeutic target in breast cancer. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia.* 2012; 17, 191-204. <http://dx.doi.org/10.1007/s10911-012-9263-3>.
18. Nagasaka T., Goel A., Notohara K. et al. Methylation pattern of the O6-methylguanine-DNA methyltransferase gene in colon during progressive colorectal tumorigenesis. *Int J Cancer.* 2008; 122 (11): 2429–36.
19. Kobayashi Y., Absher D.M., Gulzar Z.G. et al. DNA methylation profiling reveals novel biomarkers and important roles for DNA methyltransferases in prostate cancer. *Genome Res.* 2011; 21 (7): 1017–27.
20. Yang Q., Liu S., Tian Y. et al. Methylation-associated silencing of the heat shock protein 47 gene in human neuroblastoma. *Cancer Res.* 2004; 64 (13): 4531–8.
21. Yang Q., Kiernan C.M., Tian Y. et al. Methylation of CASP8, DCR2, and HIN-1 in neuroblastoma is associated with poor outcome. *Clin Cancer Res.* 2007; 13 (11): 3191–7.
22. Agrawal S., Unterberg M., Koschmieder S. et al. DNA methylation of tumor suppressor genes in clinical remission predicts the relapse risk in acute myeloid leukemia. *Cancer Res.* 2007; 67 (3): 1370–1377.
23. Berg T., Steigen S.E. DNA methylation in breast and colorectal cancer. *Mod Pathol.* 2008; 21 (8): 1063.
24. de Mello V.D., Pulkkinen L., Lalli M., Kolehmainen M., Pihlajamaki J., Uusitupa M. DNA methylation in obesity and type 2 diabetes. *Ann Med.* 2014; 46 (3): 103–13.
25. Toperoff G., Aran D., Kark J.D. et al. Genome-wide survey reveals predisposing diabetes type 2-related DNA methylation variations in human peripheral blood. *Hum Mol Genet.* 2012; 21 (2): 371–83.
26. Jamaluddin M.S., Yang X., Wang H. Hyperhomocysteinemia, DNA methylation and vascular disease. *Clin Chem Lab Med.* 2007; 45 (12): 1660–6.
27. Suarez-Alvarez B., Rodriguez R.M., Fraga M.F., Lopez-Larrea C. DNA methylation: a promising landscape for immune system-related diseases. *Trends Genet.* 2012; 28 (10): 506–14.
28. Li Y., Sawalha A.H., Lu Q. Aberrant DNA methylation in skin diseases. *J Dermatol Sci.* 2009; 54 (3): 143–9.
29. Yamagata Y., Maekawa R., Asada H., Taketani T., Tamura I., Tamura H., Ogane J., Hattori N., Shiota K., Sugino N. Aberrant DNA methylation status in human uterine leiomyoma. *Mol Hum Reprod.* 2009 Apr; 15 (4): 259–67.
30. Ryo Maekawa, Shun Sato et al. Genome-Wide DNA Methylation Analysis Reveals a Potential Mechanism for the Pathogenesis and Development of Uterine Leiomyomas. *PLoS One.* 2013; 8 (6): e66632.
31. Asada H., Yamagata Y., Taketani T. et al. Potential link between estrogen receptor-alpha gene hypomethylation and uterine fibroid formation. *Mol Hum Reprod.* 2008; 14 (9): 539–45.
32. Lian Li , Kyoung Mu Lee, Wonshik Han et al. Estrogen and progesterone receptor status affect genome-wide DNA methylation profile in breast cancer , *Human Molecular Genetics.* 2010; 19: 21: 4273–7.
33. Jichan Nie, Xishi Liu, Guo SW. Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in adenomyosis and its rectification by a histone deacetylase inhibitor and a demethylation agent. *Reprod Sci.* 2010 Nov; 17 (11): 995–1005.
34. Kumaki Y., Oda M., Okano M. QUMA: quantification tool for methylation analysis. *Nucleic Acids Res.* 2008; 36: Web Server issue. P. W170–W175.
35. Hori M, Iwasaki M, Shimazaki J, Inagawa S, Itabashi M. Assessment of hypermethylated DNA in two promoter regions of the estrogen receptor alpha gene in human endometrial diseases . *Gynecol Oncol.* 2000 Jan; 76 (1): 89–96.

**Сведения об авторах:**

**Есенева Фарида Мухарбиевна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

**Шалаев Олег Николаевич** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

**Оразмурадов Агамурад Акмамедович** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

**Радзинский Виктор Евсеевич** – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

**Киселев Всеволод Иванович** – д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора Института медико-биологических проблем ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

**Салимова Лейла Яшаровна** – д.м.н., врач акушер-гинеколог гинекологического отделения городской клинической больницы им. В.М.Буянова