

К.Д. Иевлева, Л.В. Рычкова, Е.А. Шенеман, Т.А. Байрова

ПОЛИМОРФНЫЙ ЛОКУС Q223R ГЕНА LEPR И ОЖИРЕНИЕ

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

Цель: выявить ассоциацию полиморфизма LEPR Q223R с избыточной массой тела и ожирением у девочек подросткового возраста.

Исследовано 123 девочки подросткового возраста: 58 человек (SDS ИМТ $\pm 1,0$) – контрольная группа и 65 человек (SDS ИМТ $\geq +1,0-2,0$) – основная группа. Использовались антропометрические, молекулярно-генетические и статистические методы.

Частота G-аллели в контрольной группе составила 43,1 %, в основной группе – 40,0 %. Между группами не выявлены статистически значимые различия распространенности G-аллели ($p = 0,862$).

Ключевые слова: подростковый возраст, избыточная масса тела, ожирение, полиморфный локус Q223R, ген LEPR

Q223R POLYMORPHISM OF THE LEPR AND OBESITY

K.D. Ievleva, L.V. Rychkova, E.A. Sheneman, T.A. Bairova

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

The problem of overweight and obesity is one of the most urgent health issues in the world. 13 % of girls and 21 % of boys aged 11 suffer from overweight in the Russian Federation.

The main causes of pubertal obesity are endocrine pathology, lifestyle and genetic disorders including mutation and polymorphisms of different metabolic pathways. Leptin produced in adipose tissue participates in reproduction regulation, glucose homeostasis, bone formation, etc. These effects are provided by leptin receptors coding LEPR gene. Q223R (rs1137101) polymorphism is associated with an increased serum level of leptin and overweight. There is no exact information about association between this polymorphism and obesity of adolescent females.

The objective was to reveal LEPR Q223R polymorphism association between overweight and obesity in adolescent females.

123 Caucasian adolescent females were involved in this study. All samples could be separated into two groups: the girls with normal weight (SDS BMI ± 1.0 ; control group), girls with overweight and obesity (SDS BMI $\geq +1.0-2.0$; studied group). Anthropometric measurements (weight, height, waist and hip circumference, body fat percentage) were taken, and genotyping was performed using polymerase chain reaction with electrophoresis detection.

G-allele frequency was 43.1 % in control and 40 % in the clinical group. We found no significant differences of the prevalence of polymorphism Q223R between the studied groups ($p = 0,862$). Furthermore, there was no association between the carriage of AG and GG with weight, BMI, body fat percentage, waist and hip circumference in both groups ($p > 0.05$). We have not found any association between LEPR Q223R and overweight and obesity in adolescent females.

Key words: adolescent females, overweight, obesity, LEPR Q223R

ВВЕДЕНИЕ

Проблема ожирения и избыточной массы тела в последние десятилетия приобрела всемирный масштаб. Так, по прогнозу к 2025 г. ожирением будут страдать до 40 % мужчин и до 50 % женщин [1].

Особую тревогу вызывает рост избыточной массы тела и ожирения среди детей и подростков. В настоящее время в развитых странах 25 % детей имеют избыточную массу тела, а 15 % страдают ожирением, и эти показатели продолжают расти [5].

В Российской Федерации на долю девочек 11-летнего возраста с избыточной массой тела приходится 13 %, а на долю мальчиков этого же возраста – 21 % [5].

К основным причинам пубертатного ожирения относят гормональные патологии (дисцифальное ожирение), образ жизни, а также различные генетические нарушения, являющиеся как первопричиной ожирения, так и повышающие риски развития избыточной массы тела (мутации предрасположенностей) [2, 12, 15, 18]. К последним относятся мутации и полиморфные варианты генов различных метаболических систем. Известно более 100 генов предрасположенности к избыточной массе тела и ожирению. К одним

из наиболее клинически значимых относятся гены метаболизма лептина [1, 7].

Лептин – пептидный гормон, регулирующий энергетический обмен. Являясь гормоном жировой ткани, оказывает анорексигенное действие, участвует в регуляции гомеостаза глюкозы, репродукции, заживлении ран и регуляции иммунной системы. Его действие обеспечивается посредством рецепторов лептина [13].

Рецептор лептина кодируется геном, расположенным на 1 хромосоме (1p31.3). Данный ген экспрессируется в печени, поджелудочной железе, слизистой ротовой полости и т.д., но главную функцию обеспечивает в гипоталамусе. При недостаточном синтезе рецептора или его отсутствии развивается резистентность к лептину, результатом которой является развитие ожирения. Идентифицировано 6 изоформ рецептора: *LEPRa-LEPRf*. Только *LEPRb* изоформа проводит сигналы и обеспечивает активацию внутриклеточных каскадов, обеспечивающих регуляцию транскрипции в нейронах гипоталамического меланокортинового пути [10].

По данным некоторых авторов, полиморфный вариант Q223R (rs 1137101) ассоциирован со сниженной

чувствительностью к лептину, что может приводить к развитию толерантности к гормону и накоплению избыточной массы тела [7, 10, 20, 21]. При этом существуют работы, в которых данная ассоциация не обнаружена среди различных возрастных групп [9, 11, 16]. Остается актуальным вопрос о влиянии полиморфного локуса *Q223R* на развитие избыточной массы тела у подростков. Особенно это актуально для молодых девушек, т.к. ожирение рассматривается как одна из основных причин патологий репродуктивной системы, ведущих к снижению фертильности, а также к патологическому течению беременности и родов [3].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования выступили 123 девочки подросткового возраста (средний возраст – $15,95 \pm 1,01$ года), разделенные на две группы. Девочки с нормальным весом (коэффициент стандартного отклонения SDS ИМТ $\pm 1,0$) составили группу контроля ($15,95 \pm 1,01$ года), девочки с избыточным весом и ожирением (SDS ИМТ $\geq +1,0-2,0$) вошли в основную группу ($15,93 \pm 1,01$ года).

В работе с подростками соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) 1964 г., в редакции 2013 г. (изменения внесены на 64-й Генеральной Ассамблее ВМАЮ, Бразилия) и с п. 5 ст. 24 «Права несовершеннолетних» Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.). Все участники исследования, их родители (опекуны) были осведомлены о научной стороне проблемы и дали свое согласие на участие в дальнейшей совместной работе. В процессе опроса устанавливались этничность не менее трех поколений.

Антропометрические исследования включали в себя измерения роста, веса, окружности бедер (ОБ) и окружности талии (ОТ). Произведен расчет ИМТ (индекс массы тела) и SDS ИМТ (коэффициент стандартного отклонения ИМТ). Процентное содержание жировой ткани в организме человека

определяли методом биоэлектрического сопротивления с использованием монитора состава тела OMRON (Япония).

Выделение ДНК проводилось из цельной венозной крови набором «ДНК Сорб-Б» («АмплиПрайм»). Амплификация полученных образцов осуществлялась методом ПДРФ анализа на амплификаторе Masretcycler Gradient (Eppendorf, Германия). Детекция результатов амплификации осуществлялась электрофоретическим методом в 1% агарозном геле.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программного обеспечения «STATISTICA 8.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наряду со стандартными антропометрическими весо-ростовыми измерениями нами проведена оценка обхватных параметров, результаты которых представлены в таблице 1.

Для девочек с избыточной массой тела и ожирением показано статистически значимое различие с группой контроля таких обхватных параметров как объем талии ($p < 0,0001$), объем бедер ($p < 0,0001$), а также статистически значимые различия процента подкожно-жировой массы ($p < 0,0001$).

Результаты генетического исследования распространенности полиморфного локуса *Q223R* гена *LEPR* представлены в таблице 2.

Частота минорной G-аллели составила 43,1 % для контрольной группы, и 40,0 % для основной. Нами не выявлены значимые различия как частот генотипов ($p = 0,862$), так и частот аллелей ($p = 0,716$) между исследуемыми группами.

Проведен сравнительный анализ антропометрических показателей у девочек из контрольной группы, а также у девочек с избыточной массой тела и ожирением – носителями разных генотипов полиморфного локуса *Q223R* гена *LEPR* (таблица 3).

По результатам проведенного анализа нами не выявлены различия антропометрических параметров у девочек – носителей разных генотипов полиморфного локуса *Q223R* гена *LEPR*, составивших как основную, так и контрольную выборку.

Таблица 1

Результаты антропометрических измерений исследованных групп

Группа	SDS ИМТ, у.е.	% жировой массы	ОТ, см	ОБ, см
Контроль ($n = 58$)	$\pm 1,0$	$31,20 \pm 7,38$	$71,54 \pm 6,36$	$95,36 \pm 5,38$
Основная группа ($n = 65$)	$> 1,0-2,0$	$44,43 \pm 7,56$	$89,64 \pm 6,95$	$108,80 \pm 7,85$

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *Q223R* гена *LEPR* в исследуемых группах

Группа	Частота генотипов, % (n)			Частота G-аллели, %
	AA	AG	GG	
Контроль ($n = 58$)	36,2 (21)	41,4 (24)	22,4 (13)	43,1
Основная ($n = 65$)	38,5 (25)	43,1 (28)	18,5 (12)	40,0

Антропометрические показатели у девочек изучаемых выборок – носителей разных генотипов полиморфного локуса Q223R гена LEPR

Признак	Генотип AA		Генотип AG		Генотип GG		p	
	Контроль	Основная группа	Контроль	Основная группа	Контроль	Основная группа	Контроль	Основная группа
Вес, кг	57,94 ± 8,29	83,09 ± 16,64	58,77 ± 6,81	78,51 ± 8,06	57,05 ± 3,79	85,69 ± 14,37	p ₁ = 0,6584 p ₂ = 0,3646 p ₃ = 0,3269	p ₁ = 0,8115 p ₂ = 0,3435 p ₃ = 0,1223
ИМТ, кг/м ²	21,63 ± 2,51	31,13 ± 6,07	22,01 ± 1,82	29,66 ± 3,29	21,6 ± 1,24	31,55 ± 4,95	p ₁ = 0,6416 p ₂ = 0,7261 p ₃ = 0,1414	p ₁ = 0,5655 p ₂ = 0,6892 p ₃ = 0,3731
SDS ИМТ, кг/м ²	0,45 ± 0,89	2,68 ± 0,79	0,74 ± 0,72	2,36 ± 0,54	0,78 ± 0,39	2,65 ± 0,69	p ₁ = 0,4419 p ₂ = 0,5181 p ₃ = 0,5484	p ₁ = 0,1981 p ₂ = 0,8856 p ₃ = 0,2598
ОТ, см	70,38 ± 6,90	87,32 ± 10,97	72,85 ± 5,57	85,96 ± 8,15	69,9 ± 6,58	80,34 ± 10,95	p ₁ = 0,0908 p ₂ = 0,7822 p ₃ = 0,0993	p ₁ = 0,8390 p ₂ = 0,3435 p ₃ = 0,1918
ОБ, см	96,24 ± 5,39	109,36 ± 11,75	94,94 ± 5,33	106,16 ± 7,39	94,67 ± 6,58	110,25 ± 10,69	p ₁ = 0,4559 p ₂ = 0,2741 p ₃ = 0,7710	p ₁ = 0,3434 p ₂ = 0,8354 p ₃ = 0,3801
% жировой ткани	29,39 ± 11,03	45,71 ± 5,61	32,03 ± 5,58	44,42 ± 5,38	33,13 ± 1,98	40,82 ± 14,73	p ₁ = 0,7702 p ₂ = 0,7756 p ₃ = 0,6768	p ₁ = 0,5024 p ₂ = 0,4379 p ₃ = 0,8129

Примечание: все показатели M ± std; p₁ – степень статистически значимых различий между носителями генотипов AA и AG; p₂ – степень статистически значимых различий между носителями генотипов AA и GG; p₃ – степень статистически значимых различий между носителями генотипов AG и GG.

ОБСУЖДЕНИЯ

В настоящем исследовании изучались частотные характеристики генотипов и аллелей полиморфного локуса Q223R гена рецептора лептина и взаимосвязь между его носительством и антропометрическими показателями у девочек подросткового возраста, проживающих на территории Восточной Сибири. По результатам нашего исследования не выявлено различий частот встречаемости генотипов и аллелей изучаемого полиморфного локуса у девочек с нормальной массой тела и девочек с избыточной массой тела и ожирением. Не найдено различий веса, ИМТ, SDS ИМТ, процента жировой массы, объема талии и бедер у девочек – носителей разных генотипов.

Рецептор лептина обеспечивает действие гормона как на местном уровне, так и на уровне центральной нервной системы. Существуют моногенные формы ожирения, обусловленные мутациями в гене LEPR, приводящими к нарушениям синтеза рецептора лептина [7, 15]. Помимо мутаций за последние десятилетия открыто более 9 тысяч однонуклеотидных замен в различных участках гена [14]. Полиморфный локус Q223R является одним из наиболее изученных на данный момент. Он обуславливает замену глутаминовой аминокислоты на аргинин в аминокислотной последовательности рецептора. Данная замена располагается в центре связывания рецептора с лептином, снижая его строство к лептину [10].

Распространенность полиморфизма Q223R широко варьирует по всему миру. Частота рискованной G-аллели у представителей европеоидной расы колеблется в пределах 38–59,5%. В Российской Федерации данный показатель среди русского населения составляет 50–59,5% [6]. Наше исследование показало, что частота G-аллели среди девочек-подростков европеоидной расы составляет 40%. С одной стороны, результаты согласуются с данными исследований

европеоидного населения, однако наш показатель несколько ниже общероссийских. Возможно, это связано с гендерной особенностью нашей выборки.

Результаты ранее проведенных исследований полиморфизма Q223R противоречивы. Так, в работе Riestra P. с соавт. показаны статистически значимые различия частот генотипов и аллелей между девочками-подростками с нормальным весом и девочками с избыточной массой тела. Также была показана ассоциация носительства полиморфного локуса Q223R с индексом массы тела для девочек, но не для мальчиков [19]. Турецкие исследователи обнаружили ассоциацию данного полиморфизма с ожирением и индексом массы тела на выборке жителей Туниса [8]. Yiannakouris N. с соавт. показал значимые частотные различия генотипов и аллелей между группами европеоидных подростков из Греции с избыточной массой тела и контрольной группой. Также установлена ассоциация носительства полиморфного варианта Q223R с увеличением индекса массы тела и процента подкожной жировой клетчатки [21].

Вместе с тем, существуют противоположные результаты исследований. Так, при исследовании чешских детей подросткового возраста, страдающих ожирением, не выявлено ассоциации полиморфизма Q223R с индексом массы тела [16]. Исследование подростков Румынии также показало отсутствие такой ассоциации. Более того исследователями не выявлено различий распространенностей генотипов и аллелей между контрольной группой и группой с избыточной массой тела и ожирением [9]. Сопоставимые результаты суммированы для общей популяции в мета-анализе, проведенном по результатам 18 исследований [8]. В нашем исследовании мы также не обнаружили зависимости между носительством полиморфизма Q223R и избыточной массой тела у девочек подросткового возраста, а также ассоциацию с избыточной массой

тела, процентом подкожной жировой клетчатки и обхватными параметрами.

Существует большое количество работ, свидетельствующих о влиянии носительства G-аллели на биохимические показатели пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Так, полиморфный локус *Q223R* ассоциирован с высокими концентрациями триглицеридов, ЛПНП, глюкозы, инсулина и инсулинорезистентностью у подростков, проживающих в Бразилии [17]. Кроме того, исследователи из Мехико показали ассоциацию носительства G-аллели с риском развития ожирения при увеличении в рационе питания насыщенных жирных кислот [10].

Поскольку ожирение является мультифакториальным заболеванием, современные исследователи прибегают к комплексным методам анализа, в том числе к изучению межгенных взаимодействий. Так, Николаев И.В. с соавт. выявили наличие синергизма между полиморфным локусом *Q223R* и полиморфизмами генов *LEP* и *LPL*. Одновременное носительство данных полиморфизмов приводит к повышению уровня триглицеридов и холестерина, что также может влиять на развитие ожирения [4]. Турецкие исследователи выявили, что совместное носительство полиморфного локуса *Q223R* гена *LEPR* и полиморфного локуса *A2548G* гена *LEP* повышает риск развития ожирения у взрослого населения [20]. К сожалению, на настоящий момент количества подобных исследований недостаточно для определения роли гена рецептора лептина в развитии ожирения.

Таким образом, настоящее исследование не выявило наличия ассоциации полиморфного локуса *Q223R* с антропометрическими признаками избыточной массы тела и ожирения у девочек подросткового возраста. Необходимо проведение дополнительных исследований, включающих в себя биохимические и гормональные параметры, для установления влияния данного полиморфного локуса на метаболические процессы. Кроме того, необходимо параллельное исследование по другим полиморфным локусам для определения наличия межгенных взаимодействий, которые также могут влиять на развитие данной патологии, что позволит комплексно оценить вклад полиморфного локуса *Q223R* гена рецептора лептина в патогенетику ожирения у девочек-европеоидов подросткового возраста.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. – М., МИА, 2009. – 496 с.
2. Ametov AS (2009). Selected lectures in endocrinology [Izbrannyye lektsii po endokrinologii], 496.
3. Ахмедова Р.М., Софронова Л.В. Ожирение и метаболический синдром в детском возрасте: современный взгляд на проблему // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 13–19.
4. Ahmedova RM, Sofronova LV (2012). Obesity and the metabolic syndrome in childhood: the modern approach to the problem [Ozhirenie i metabolicheskiy sindrom v

детском возрасте: sovremennyy vzglyad na problemu]. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*, 4 (1), 13-19.

3. Ковалева Ю.В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функций // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 2. – С. 43–51.

Kovaleva VY (2014). Role of obesity in the development of menstrual and reproductive functions [Rol' ozhireniya v razvitii narusheniy menstrual'noy i reproduktivnoy funktsiy]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*, (2), 43-51.

4. Николаев И.В., Мулюкова Р.В., Каюмова Л.Р., Воробьева Е.В. Анализ взаимодействия аллелей генов липидного обмена при дислипидемии // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2014. – Т. 18, № 4/2. – С. 856–866.

Nikolaev IV, Mulyukova RV, Kayumova LR, Vorobjeva EV (2014). Analysis of the interaction of alleles of genes of lipid metabolism in dyslipidemia [Analiz vzaimodeystviya alleley genov lipidnogo obmena pri dislipidemii]. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii*, 18 (4/2), 856-866.

5. Щербакова М.Ю., Порядина Г.И. Современный взгляд на проблему ожирения у детей и подростков // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 122–130.

Scherbakova MY, Poryadina GI (2012). Modern approach to the problem of obesity in children and adolescents [Sovremennyy vzglyad na problemu ozhireniya u detey i podrostkov]. *Pediatriya*, 91 (3), 122-130.

6. Allele frequency for polymorphic site: rs1137101. The allele frequency database. Available at: https://alfred.med.yale.edu/alfred/SiteTable1A_working.asp?siteuid=SI096978N.

7. Bender N, Allemann N, Marek D, Vollenweider P, Waeber G, Mooser V, Egger M, Bochud M (2011). Association between *LEPR* and Obesity Association between variants of the Leptin Receptor Gene (*LEPR*) and overweight: a systematic review and an analysis of the CoLaus study. *Plos One*, 6 (10), e26157.

8. Boumaiza I, Omezzine A, Rejeb J, Rebhi L, Ouedrani A, Rejeb NB, Nabli N, Abdelaziz AB, Bouslama A (2012). Relationship between Leptin G2548A and leptin receptor *Q223R* gene polymorphisms and obesity and metabolic syndrome risk in Tunisian volunteers. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 16 (7), 726-733.

9. Constantin A, Costache G, Sima AV, Glavce CS, Vladica M (2010). Leptin G-2548A and leptin receptor *Q223R* gene polymorphisms are not associated with obesity in Romanian subjects. *Biochem Biophys Res Commun*, (391), 282-286.

10. Domínguez-Reyes T, Astudillo-López CC, Salgado-Goytia L, Muñoz-Valle JF, Salgado-Bernabé AB, Guzmán-Guzmán IP, Castro-Alarcón N, Moreno-Godínez ME, Parra-Rojas I (2015). Interaction of dietary fat intake with *APOA2*, *APOA5* and *LEPR* polymorphisms and its relationship with obesity and dyslipidemia in young subjects. *Lipids in Health and Disease*. 14 (106), available at: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

11. Fan SH, Fan YHS (2014). Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and their association with plasma leptin levels and obesity in a multi-ethnic Malaysian suburban population. *Journal of Physiological Anthropology*, (33), 15.

12. Garver WS, Newman SB, Gonzales-Pacheco DM, Castillo JJ, Jelinek D, Heidenreich RA, Orlando RA (2013). The genetics of childhood obesity and interaction with dietary macronutrients. *Genes Nutr.*, (8), 271-287.

13. Gill1 R, Cheung YH, Shen Y, Lanzano P, Mirza NM, Ten S, Maclaren NK, Motaghedi R, Han JC, Yanovski JA et al. (2014). Whole-exome sequencing identifies novel LEPR mutations in individuals with severe early onset obesity. *Obesity (Silver Spring)*, 22 (2), 576-584.

14. LEPR gene (protein coding). Gene cards human gene database (2015). Available at: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=LEPR&keywords=Lepr>.

15. Mutch DM, Clement K (2006). Unraveling the genetics of human obesity. *PlosOne*, 2 (12), e188.

16. Pyzzak B, Wiswiewska A, Kuckarska A, Wasik M, Demkov V (2009). No association of LEPR Gln223Arg polymorphism with leptin, obesity or metabolic disturbance in children. *Eur. J. Med. Res.*, 14 (4), 201-209.

17. Queiroz EM, Candido APC, Castro IM, Bastos AQA, Machado-Coelho GLL, Freitas RN (2015). IGF2, LEPR,

POMC, PPARG, and PPARGC1 gene variants are associated with obesity-related risk phenotypes in Brazilian children and adolescents. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 48 (7), 595-602.

18. Qui L, Cho YA (2008) Gene-environment interaction and obesity. *Nutr. Rev.*, 66 (12), 684-694.

19. Riestra P, Garcia-Anguita A, Schoppen S, Lopez-Simon L, De Oya M, Garces C (2010). Sex-specific association between leptin receptor polymorphisms and leptin levels and BMI in healthy adolescents. *Acta Paediatr.*, (99), 1527-1530.

20. Sahin S, Rüstemollu A, Tekcan IA, Tagliyurt T, Güven H, Yigit S (2013). Investigation of associations between obesity and LEP G2548A and LEPR 668A/G polymorphisms in a Turkish population. *Disease Markers*, 35 (6), 673-677.

21. Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, Chan JL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS (2001). The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, (86), 4434-4443.

Сведения об авторах Information about the authors

Иевлева Ксения Дмитриевна – аспирант, врач клинической лабораторной диагностики ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: asiy91@mail.ru)

Ievleva Kseniia Dmitrievna – Postgraduate, Doctor at the Clinical Laboratory at Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, Timiryazev str., 16; e-mail: asiy91@mail.ru)

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (тел.: 8 (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Rychkova Lyubov Vladimirovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Scientific Centre for Family Health Problems and Human Reproduction (tel.: +7 (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Шенеман Екатерина Алексеевна – аспирант, врач-педиатр ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: sheneman@bk.ru)

Sheneman Ekaterina Alekseevna – Postgraduate, Pediatrician at Scientific Centre for Family Health Problems and Human Reproduction (e-mail: sheneman@bk.ru)

Байрова Татьяна Ананьевна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории персонализированной медицины ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (тел.: 8 (3952) 20-76-36; e-mail: tbairova38@mail.ru)

Bairova Tatyana Ananyevna – Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Personalized Medicine of Scientific Centre for Family Health Problems and Human Reproduction (tel.: +7 (3952) 20-76-36; e-mail: tbairova38@mail.ru)