[1] Российский университет медицины

[2] Российская детская клиническая больница – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Генетическое секвенирование в гинекологии

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.[1, 2, 3], И.А. Чатикян[3], А.А. Карапетян[3]

Адрес для переписки: Ивета Акоповна Чатикян, chatikyan.iveta@gmail.com

Для цитирования: Сибирская Е.В., Чатикян И.А., Карапетян А.А. Генетическое секвенирование в гинекологии. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (2): 82–88.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-2-82-88

Генетическое секвенирование представляет собой мощный инструмент для изучения генетической структуры организма и его взаимодействия с окружающей средой. В последние годы генетическое секвенирование заняло важное место в гинекологии. В статье рассматриваются методы секвенирования, их применение в гинекологической практике, а также достижения и проблемы, связанные с внедрением данной технологии.

Ключевые слова: *секвенирование, генетика, генетическое секвенирование, гинекология, экзом*

Введение

За последние два десятилетия генетическое секвенирование стало ключевым инструментом современной биомедицины, в частности гинекологии. Быстрое развитие технологий секвенирования ДНК и появление высокопроизводительных платформ (например, секвенирование следующего поколения – next-generation sequencing, NGS) открыло новые горизонты в диагностике, прогнозировании и персонализированном лечении широкого спектра гинекологических заболеваний – от наследственных синдромов и бесплодия до злокачественных новообразований [1].

В гинекологии знание генетических основ патогенеза различных состояний позволяет перейти от фенотипически ориентированной диагностики к молекулярно-генетической стратификации пациенток. Это особенно важно в условиях внедрения принципов персонализированной медицины (или P4-медицины – предиктивной, превентивной, персонализированной и партисипативной), в рамках которой молекулярно-генетическая информация используется для выбора наилучшей тактики лечения в каждом конкретном случае [2].

Исторически использование генетических методов в гинекологии начиналось с цитогенетических исследований (например, при синдромах Шерешевского – Тернера, Клайнфельтера и других хромосомных нарушениях). Однако с развитием технологий стало возможным более глубокое молекулярное исследование – от анализа отдельных мутаций (секвенирование по Сэнгеру) до полногеномного и экзомного секвенирования [3].

На современном этапе в гинекологии генетическое секвенирование применяют в следующих основных направлениях:

- диагностика наследственных форм онкологических заболеваний (например, мутации BRCA1/2 при раке яичников и молочной железы) [4];
- оценка мутационного профиля опухолей с целью назначения таргетной терапии [5];
- диагностика нарушений репродуктивной функции и привычного невынашивания беременности [6];
- неинвазивная пренатальная диагностика (NIPT) и раннее выявление врожденных патологий [7];
- исследование редких наследственных синдромов, связанных с нарушением развития половой системы [8].

Таким образом, тема генетического секвенирования в гинекологии крайне актуальна. Обзор соответствующей литературы позволяет систематизировать накопленные знания и выделить наиболее перспективные направления для клинической практики и научных исследований.

Современные технологии секвенирования: принципы, возможности и ограничения

Современные технологии секвенирования составляют основу молекулярной диагностики в медицине, обеспечивая высокую точность, скорость и способность в изучении генетической информации. Эти методы широко применяются в различных областях медицины, включая гинекологию, где они используются для диагностики и мониторинга генетических заболеваний, в том числе наследственного рака, а также для выявления специфических мутаций и генетических маркеров. Наибольшее распространение в последние годы получили:

- секвенирование по Сэнгеру. Классический метод, предложенный Фредериком Сэнгером в 1977 г.

Метод секвенирования (определения последовательности нуклеотидов) ДНК также известен как метод обрыва цепи. В настоящее время метод используется преимущественно для анализа коротких фрагментов ДНК, таких как один или несколько экзонов, а также для точечной диагностики мутаций. В силу высокоспециализированной направленности секвенирование по Сэнгеру продолжает оставаться важным инструментом для верификации мутаций, особенно при выявлении редких или уникальных вариантов [9]. Среди основных преимуществ метода следует отметить исключительную точность и надежность, что делает его золотым стандартом для верификации мутаций и проведения детализированного анализа специфических участков генома. В то же время секвенирование по Сэнгеру обладает рядом существенных ограничений: низкая производительность (ограничивает применение метода при анализе больших объемов данных), высокая стоимость при необходимости выполнения массовых исследований. Метод также не позволяет осуществлять одновременный анализ множества генов, что делает его менее удобным для решения комплексных диагностических задач [10];

- NGS. Секвенирование следующего поколения представляет собой революционную технологию, позволяющую секвенировать миллионы фрагментов ДНК одновременно, что значительно повышает производительность и снижает стоимость анализа. Платформы NGS, такие как Illumina, Ion Torrent, BGI и Oxford Nanopore, становятся основными инструментами для генетического анализа в различных областях медицины, включая гинекологию [11, 12]. Основные виды NGS включают:
  - ✓ таргетное секвенирование – метод, при котором проводится анализ заранее выбранных генов, что позволяет исследовать специфические участки генома, например панели генов для рака яичников или мутации в генах BRCA1/2, которые имеют решающее значение для диагностики наследственных раков [4, 13];
  - ✓ экзомное секвенирование (whole exome sequencing, WES), которое охватывает только экзоны, представляющие собой около 1–2% генома, однако именно здесь локализуются до 85% всех патогенных мутаций. Экзомное секвенирование используется для диагностики генетических заболеваний и рака, поскольку экзоны кодируют белки, что делает их анализ особенно информативным [14];
  - ✓ полногеномное секвенирование (whole genome sequencing, WGS) – метод, включающий анализ всего генома – как кодирующих, так и некодирующих участков, что дает более полную картину генетических изменений в организме и помогает выявить не только известные, но и новые, редкие мутации, а также другие значимые изменения в геноме [15].

К основным достоинствам NGS относят высокую производительность, позволяющую одновременно анализировать сотни и даже тысячи генов, а также возможность выявления новых и редких мутаций, которые не обнаруживаются при использовании традиционных методов. Кроме того, NGS снижает стоимость на единицу данных, что делает генетические исследования более доступными для широкого круга медицинских учреждений. Среди ограничений можно выделить необходимость в сложной биоинформатической обработке больших объемов данных, а также проблемы интерпретации выявленных вариантов, особенно когда имеется неопределенность относительно клинической значимости обнаруженных мутаций. Этические аспекты также остаются актуальной темой из-за возможности получения случайных находок, таких как мутации, не связанные с основным заболеванием. Кроме того, несмотря на стремительное развитие, в ряде регионов доступность технологий NGS ограниченна [14, 16];

- цифровая полимеразная цепная реакция (ПЦР) и секвенирование третьего поколения. Цифровая ПЦР и секвенирование третьего поколения, включая такие технологии, как Oxford Nanopore и PacBio, предоставляют новые возможности для более глубокого анализа генетического материала. Эти методы отличаются от NGS возможностью выполнения сверхдлинных чтений (long-read sequencing), что особенно полезно при анализе структурных перестроек в геноме, а также повторяющихся и сложных областей, таких как интроны и регионы, содержащие большое количество повторов [17]. В гинекологии эти технологии используются для секвенирования ДНК опухолевых тканей (tumor profiling), что позволяет не только выявлять мутации, но и оценивать мутационное бремя, исследовать генные перестройки, фьюжн-гены, а также метилирование и эпигенетические маркеры, которые могут служить прогностическими индикаторами заболевания или его рецидива [18];
- другие методы. Помимо перечисленных технологий в гинекологической практике активно применяют молекулярно-биологические методы, дополняющие секвенирование:
  - ✓ MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) – метод, используемый для выявления крупных делеций и дупликаций в генах, таких как BRCA1/2, что позволяет находить мутации, которые не всегда обнаруживаются с помощью стандартных методов секвенирования [19];
  - ✓ Array-CGH (comparative genomic hybridization) – метод, предназначенный для анализа хромосомных нарушений и изменения копийности генома. Помогает выявлять микроделеции и микродупликации, имеющие клиническое значение [20];
  - ✓ FISH (fluorescence *in situ* hybridization) – метод, используемый для прицельного выявления хромосомных перестроек. Он особенно актуален при опухолевой патологии, поскольку позволяет обнаружить в хромосомах специфические изменения, такие как транслокации и делеции, которые могут быть связаны с развитием рака [21].

Перечисленные технологии существенно улучшают диагностику, прогнозирование и лечение различных заболеваний, включая рак, наследственные и редкие заболевания, а также способствуют разработке индивидуализированных терапевтических подходов.

Таким образом, выбор технологии секвенирования зависит от клинической задачи, требуемой

чувствительности, объема данных и бюджета. Понимание возможностей и ограничений каждого метода важно для правильной интерпретации результатов и их использования в гинекологической практике.

Генетическое секвенирование в онкогинекологии

Генетическое секвенирование в онкогинекологии – одно из наиболее перспективных и активно развивающихся направлений современной медицины. Технологии секвенирования ДНК находят широкое применение при диагностике, прогнозировании, выборе терапии и профилактике злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. Генетическое тестирование не только помогает выявлять носителей наследственных мутаций, ассоциированных с повышенным риском онкологических заболеваний, но и значительно повышает точность выбора персонифицированного лечения [22, 23].

Особое значение имеет выявление наследственных форм рака, в частности ассоциированных с мутациями в генах BRCA1 и BRCA2, которые считаются наиболее изученными и клинически значимыми. Наличие мутаций в этих генах существенно повышает риск развития рака молочной железы и яичников (до 44% для BRCA1 и до 17% для BRCA2). Используя технологии секвенирования нового поколения, можно обнаруживать мутации не только в BRCA1/2, но и в других генах, ассоциированных с высоким и умеренным риском онкологических заболеваний, таких как TP53, PALB2, RAD51C/D, ATM, CHEK2. Генетическое тестирование рекомендовано пациенткам с отягощенным семейным анамнезом, определенными гистологическими типами опухолей (например, высокодифференцированный серозный рак яичников), а также при раннем возрасте манифестации заболевания [24, 25].

Важным направлением является генетическое профилирование опухоли (tumor profiling), позволяющее определить наличие терапевтически значимых мутаций в опухолевой ткани, включая мутации в генах, участвующих в процессах гомологичной рекомбинации, а также оценить мутационное бремя опухоли, микросателлитную нестабильность (MSI) и дефицит системы репарации несоответствий. Эти молекулярные характеристики играют ключевую роль при выборе тактики лечения. Речь, в частности, идет о назначении таргетной терапии (например, ингибиторов PARP при BRCA-ассоциированных опухолях), применении иммунопрепаратов у пациенток с опухолями с высокой степенью микросателлитной нестабильности (MSI-high) [26].

Секвенирование имеет особое значение при диагностике редких и ультраредких опухолей органов женской репродуктивной системы, например опухолей матки, яичников и влагалища, имеющих сходную морфологию. В этих случаях молекулярная классификация становится решающей для постановки точного диагноза и выбора эффективной терапии. К таким опухолям относятся, в частности, карциносаркомы, опухоли с мутациями ARID1A, а также светлоклеточный рак, требующие индивидуального подхода и углубленного молекулярного анализа [27, 28].

Отдельного внимания заслуживает применение секвенирования в рамках пренатальной онкогенетической диагностики. У беременных, являющихся носителями онкогенетических синдромов, таких как BRCA-ассоциированная мутация, должна применяться выверенная тактика лечения, включающая генетическое консультирование, обсуждение возможности предымплантационного генетического тестирования, а также информированный выбор репродуктивной стратегии [29].

Таким образом, генетическое секвенирование в онкогинекологии – не просто вспомогательная лабораторная методика, а полноценный клинический инструмент, интегрированный в систему диагностики, планирования лечения и оценки прогноза. Его применение способствует повышению качества медицинской помощи, индивидуализации подходов к терапии и улучшению долгосрочных исходов у пациенток с онкогинекологической патологией.

Генетическое секвенирование при нарушениях репродуктивной функции

Нарушения репродуктивной функции у женщин могут быть обусловлены гормональными и генетическими факторами. В последние годы благодаря внедрению методов высокопроизводительного секвенирования появилась возможность глубже изучить молекулярно-генетическую природу таких состояний. Это открыло путь к персонализированной диагностике, прогнозированию и выбору наиболее эффективных терапевтических стратегий [30].

Одним из значимых направлений применения NGS в репродуктивной медицине является изучение генетических причин преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ). ПНЯ встречается примерно у 1–2% женщин репродуктивного возраста. Установлено, что в 20–25% случаев ПНЯ обусловлена генетическими нарушениями. К ним относятся мутации в генах FOXL2, BMP15 и FMR1 (в виде премутации), делеции и дупликации на X-хромосоме, преимущественно в области Xq13–q26, а также полигенные формы, связанные с нарушением процессов мейоза, репарации ДНК и сигнальных путей, регулирующих овариальный резерв. Применение секвенирования позволяет не только выявить точные причины развития ПНЯ, но и оценить риск передачи подобных нарушений потомству, что имеет ключевое значение при планировании беременности [31, 32].

Генетическое тестирование также находит применение при диагностике нарушений менструального цикла, таких как аменорея (первичная и вторичная), олигоменорея и нерегулярные менструации. Эти состояния могут быть связаны с хромосомными аномалиями, включая синдром Шерешевского – Тернера и различные формы мозаицизмов, выявляемых посредством кариотипирования в сочетании с NGS. Кроме того, важную роль играют мутации в генах, регулирующих синтез и рецепцию гонадотропинов, – GNRHR, LHB, FSHR, а также различные формы нарушений гонадного развития, при которых молекулярная диагностика позволяет определить хромосомный пол и уточнить мутации, влияющие на половое развитие [33].

У пациенток с бесплодием неясного генеза NGS открывает возможность выявления скрытых генетических нарушений, включая мутации, влияющие на овариальный резерв и овуляторную функцию, полиморфизмы, связанные с нарушением процессов имплантации, а также патологии митохондриальной ДНК, играющей ключевую роль в обеспечении энергетического метаболизма ооцитов. Современные NGS-панели, разработанные для репродуктивной медицины, включают десятки генов, ответственных за гормональную регуляцию, фолликулогенез и мейотическое деление, что существенно повышает диагностическую точность [34].

Важным направлением считается использование генетического секвенирования при привычном невынашивании беременности, которое определяется как два и более самопроизвольных выкидыша. В такой ситуации могут иметь место хромосомные причины, в том числе сбалансированные транслокации у одного родителя, мутации, ассоциированные с тромбофилией (например, в генах F2, F5, MTHFR), а также иммуногенетические и HLA-связанные механизмы. Применение NGS позволяет провести быструю и точную дифференциальную диагностику, минимизируя так называемую диагностическую одиссею и обеспечивая выбор персонифицированной тактики лечения [35].

Особое значение генетическое тестирование приобретает в рамках вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В частности, широко применяется предымплантационное генетическое тестирование (preimplantation genetic testing, PGT), включающее выявление анеуплоидий (PGT-A), моногенных заболеваний (PGT-M) и структурных хромосомных перестроек (PGT-SR). Кроме того, оценивается мутационный статус партнеров, например наличие мутаций в гене CFTR при планировании экстракорпорального оплодотворения, осуществляется тщательный генетический отбор донорского материала для исключения носительства тяжелых форм наследственных заболеваний [36].

Таким образом, технологии секвенирования становятся основой персонализированного подхода в репродуктивной медицине, начиная с диагностики и заканчивая выбором метода ВРТ и оценкой генетических рисков у потомства. Это позволяет существенно повысить эффективность лечения, улучшить прогноз и реализовать стратегию прецизионной медицины в сфере женского здоровья.

Кроме того, современные методы секвенирования все чаще используются при изучении молекулярных основ хронических воспалительных и гормонально-зависимых заболеваний в гинекологии. Среди них особое внимание уделяется таким патологиям, как эндометриоз, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), миома матки и гиперпластические процессы эндометрия. Секвенирование позволяет выявлять ключевые генетические и эпигенетические механизмы этих состояний, что открывает новые горизонты для точной диагностики, прогнозирования течения заболеваний и индивидуального подхода к выбору терапии.

Молекулярно-генетические аспекты гормональных заболеваний женской репродуктивной системы: роль высокопроизводительного секвенирования

Гормональные и воспалительные заболевания женской репродуктивной системы представляют собой гетерогенную группу патологий, в патогенезе которых важную роль играют как внешние факторы, так и внутренние молекулярные механизмы, включая генетические и эпигенетические изменения. Современные технологии высокопроизводительного секвенирования позволяют глубже понять природу этих заболеваний, выявить молекулярные мишени и перейти от эмпирической медицины к персонализированной диагностике и лечению.

Один из типичных примеров такого многофакторного заболевания – эндометриоз, при котором генетическая предрасположенность проявляется через более высокий риск заболевания у родственниц первой степени родства. Исследования с применением NGS выявили ряд полиморфизмов и мутаций в генах, участвующих в ключевых биологических процессах, таких как ангиогенез (VEGF-A), иммунный ответ (интерлейкины 1A и 6, фактор некроза опухоли), ремоделирование тканей (MMP), а также регуляция стероидных рецепторов (ESR1, PGR). Кроме того, нарушенная экспрессия определенных микроРНК, включая miR-200 и miR-21, может способствовать развитию эндометриоза. Использование секвенирования позволяет создавать индивидуальные молекулярные профили пациенток, оценивать риск рецидива заболевания и прогнозировать его тяжесть, что особенно важно в условиях применения тактики длительного наблюдения и лечения [37, 38].

СПКЯ – одно из наиболее распространенных эндокринных нарушений у женщин репродуктивного возраста. Генетические факторы играют ключевую роль в развитии повышенной чувствительности к инсулину, гиперандрогении и хронической ановуляции. По данным полногеномных ассоциационных исследований (GWAS), на сегодняшний день идентифицировано более 20 генетических локусов, связанных с СПКЯ, включая LHCGR, DENND1A, INSR, THADA. Современные панели на основе NGS помогают оценить индивидуальный вклад различных патогенетических механизмов – от метаболических до гормональных, что формирует основу для дифференцированной терапии. Например, при наличии метаболического фенотипа предпочтение может отдаваться инсулинсенсибилизирующим препаратам, тогда как при гиперандрогении могут применяться антиандрогенные стратегии [39].

Миома матки, несмотря на гормонозависимость, также демонстрирует отчетливую молекулярную специфику. Более чем в 70% случаев в миоматозной ткани выявляются соматические мутации в гене MED12, который играет важную роль в регуляции транскрипции. Помимо этого в патогенезе заболевания участвуют аномалии в генах HMGA2 и FH, задействованных в регуляции клеточного цикла. Секвенирование миоматозной ткани позволяет не только охарактеризовать клональную структуру опухоли, но и предсказать ее поведение, в том числе скорость роста и чувствительность

к медикаментозному лечению. Появляется все больше данных, подтверждающих перспективность молекулярной типизации миомы для индивидуализации тактики лечения, включая выбор между консервативным и хирургическим подходом [40, 41].

Гиперплазия и рак эндометрия также характеризуются специфическим спектром генетических изменений. Использование методов секвенирования тканей позволяет выявить мутации в ряде ключевых генов, таких как PTEN, PIK3CA, ARID1A, KRAS, CTNNB1, которые участвуют в развитии доброкачественных гиперпластических и злокачественных неопластических процессов. Эти данные важны для раннего выявления предраковых изменений и прогнозирования риска малигнизации, особенно на фоне наследственных онкогенетических синдромов, например синдрома Линча. Дополнительно исследование молекулярных маркеров, ассоциированных с гормонорезистентностью, позволяет уточнить потенциальную эффективность гестагенной терапии и целесообразность хирургического вмешательства [42].

Таким образом, внедрение технологий высокопроизводительного секвенирования в исследование гормонально-зависимых и воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы открывает качественно новые возможности для молекулярной диагностики, оценки индивидуального риска, а также разработки персонализированных стратегий лечения. Это способствует переходу от универсального, симптоматического лечения к прецизионной медицине, в основе которой лежит понимание молекулярных механизмов развития патологии у каждой конкретной пациентки.

Перспективы и направления развития генетического секвенирования в гинекологии

Стремительное развитие технологий секвенирования фундаментально меняет облик современной гинекологии, особенно в таких ключевых направлениях, как онкогинекология, репродуктивная медицина и персонализированная терапия. Высокопроизводительное секвенирование все активнее внедряется в клиническую практику и становится основой молекулярной диагностики и точечной терапии. В данном аспекте можно выделить несколько актуальных трендов и перспективных направлений, определяющих будущее гинекологической науки и практики [11, 12].

Одним из важнейших направлений является расширение панелей гинекологических генов. С каждым годом увеличивается количество ассоциаций между различными генами и заболеваниями репродуктивной системы. Разрабатываются узкоспециализированные диагностические панели для определения предрасположенности к развитию эндометриоза, синдрома ПНЯ, различных форм нарушений фертильности. В онкогенетике панели все чаще включают не только гены BRCA1/2, но и TP53, PTEN, MLH1, MSH2 и другие маркеры, ассоциированные с развитием рака эндометрия, яичников и шейки матки. Одновременно ведутся разработки, направленные на изучение взаимосвязи между генетическими вариантами и эффективностью гормональной терапии или переносимостью препаратов, что открывает путь к формированию предиктивной терапии [4].

Применение полного экзомного (WES) и полного геномного секвенирования (WGS) становится все более востребованным в клинической гинекологии, особенно в сложных диагностических случаях. Эти методы используются при бесплодии неясного генеза, сочетанных врожденных аномалиях, а также в неонатальном периоде для выявления редких генетических синдромов, наследуемых по материнской линии. Снижение стоимости данных технологий делает их более доступными в рутинной клинической практике [43, 44].

Переход к персонализированной гинекологии – еще один ключевой вектор развития. Генетический профиль пациентки часто определяет тактику ведения репродуктивных программ, выбор контрацептивной стратегии, подход к хирургическому лечению доброкачественных образований, объем хирургии, схему гормональной терапии, а также прогноз при злокачественных новообразованиях. Формируется новая парадигма – персонализированная гинекология, в рамках которой каждая пациентка получает индивидуальный план наблюдения и лечения на основе молекулярных и генетических характеристик [45].

Особое значение приобретает фармакогенетика, направленная на прогнозирование эффективности и безопасности лекарственной терапии. Это направление позволяет прогнозировать реакцию на гормональную терапию при таких состояниях, как эндометриоз или менопауза, определять чувствительность к химиотерапевтическим препаратам при онкогинекологических заболеваниях, а также разрабатывать индивидуальные схемы лечения с учетом особенностей метаболизма лекарств у конкретной пациентки [46].

Рост объемов генетической информации требует совершенствования методов ее анализа и интерпретации, что обусловливает активное развитие биоинформатики и технологий искусственного интеллекта. Современные алгоритмы обеспечивают автоматическую фильтрацию и классификацию генетических вариантов, оценку клинической значимости (включая варианты неопределенного значения), а также построение предиктивных моделей с применением методов машинного обучения. Все это повышает точность и скорость интерпретации данных, особенно в условиях, когда лечение осуществляется мультидисциплинарной клинической командой [47].

Полноценное внедрение генетического секвенирования в гинекологическую практику невозможно без соответствующей подготовки медицинского персонала. Необходимо повышать генетическую грамотность акушеров-гинекологов, активно развивать междисциплинарное взаимодействие между генетиками, гинекологами, эмбриологами и онкологами, а также создавать и развивать консультативную службу клинических генетиков на всех уровнях – от амбулаторного звена до специализированных онкологических центров.

Таким образом, высокопроизводительное секвенирование перестает быть вспомогательной технологией и становится неотъемлемой частью будущего гинекологии.

Оно открывает путь к более точной диагностике, эффективной профилактике, персонализированному лечению и сопровождению пациенток на всех этапах – от планирования беременности до терапии онкологических заболеваний. Для реализации этого потенциала необходимы комплексные усилия по нормативному, образовательному и организационному обеспечению интеграции молекулярной медицины в клиническую практику.

Заключение

Генетическое секвенирование стало неотъемлемым инструментом современной гинекологии, существенно расширив возможности диагностики, прогноза и персонализированного лечения различных заболеваний женской репродуктивной системы. С внедрением методов высокопроизводительного секвенирования появилась возможность выявлять мутационные профили при злокачественных новообразованиях, оценивать генетические причины бесплодия, невынашивания беременности и наследственных синдромов. Кроме того, расширилось понимание патогенеза эндометриоза, миомы матки и других гинекологических патологий. Особое значение секвенирование приобретает в онкогинекологии, где крайне важны выбор таргетной терапии и ведение пациентов в рамках концепции прецизионной медицины. Применение генетических технологий в пренатальной диагностике, включая неинвазивное пренатальное тестирование, снижает перинатальные риски и повышает качество медико-генетического консультирования. Несмотря на очевидные преимущества генетического секвенирования, его внедрение в рутинную гинекологическую практику сопряжено с рядом этических, правовых и экономических аспектов. Необходимы стандартизация подходов, развитие инфраструктуры для анализа и интерпретации данных, а также повышение генетической грамотности среди врачей.

Генетическое секвенирование, представляющее собой перспективное направление, требует междисциплинарного подхода и строгого соблюдения принципов доказательной медицины.

Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

Финансирование. *Работа выполнена без спонсорской поддержки.*

Литература

1. Hu T., Chitnis N., Monos D., Dinh A. Next-generation sequencing technologies: an overview. Hum. Immunol. 2021; 82 (11): 801–811.
2. Slim K., Selvy M., Veziant J. Conceptual innovation: 4P medicine and 4P surgery. J. Vis. Surg. 2021; 158 (3): S12–S17.
3. Crossley B.M., Bai J., Glaser A., et al. Guidelines for Sanger sequencing and molecular assay monitoring. J. Vet. Diagn. Invest. 2020; 32 (6): 767–775.
4. Capone G.L., Putignano A.L., Trujillo Saavedra S., et al. Evaluation of a next-generation sequencing assay for BRCA1 and BRCA2 mutation detection. J. Mol. Diagn. 2018; 20 (1): 87–94.
5. Jin J., Wu X., Yin J., et al. Identification of genetic mutations in cancer: challenge and opportunity in the new era of targeted therapy. Front. Oncol. 2019; 9: 263.
6. Tur-Torres M.H., Garrido-Gimenez C., Alijotas-Reig J. Genetics of recurrent miscarriage and fetal loss. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2017; 42: 11–25.
7. Hartwig T.S., Ambye L., Sørensen S., Jørgensen F.S. Discordant non-invasive prenatal testing (NIPT) – a systematic review. Prenat. Diagn. 2017; 37 (6): 527–539.
8. Layman L.C. The genetic basis of female reproductive disorders: etiology and clinical testing. Mol. Cell. Endocrinol. 2013; 370 (1–2): 138–148.
9. Estrada-Rivadeneyra D. Sanger sequencing. FEBS J. 2017; 284 (24): 4174.
10. Beck T.F., Mullikin J.C., NISC Comparative Sequencing Program; Biesecker L.G. Systematic evaluation of sanger validation of next-generation sequencing variants. Clin. Chem. 2016; 62 (4): 647–654.
11. Grada A., Weinbrecht K. Next-generation sequencing: methodology and application. J. Invest. Dermatol. 2013; 133 (8): e11.
12. Vincent A.T., Derome N., Boyle B., et al. Next-generation sequencing (NGS) in the microbiological world: how to make the most of your money. J. Microbiol. Methods. 2017; 138: 60–71.
13. McCombie W.R., McPherson J.D., Mardis E.R. Next-generation sequencing technologies. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2019; 9 (11): a036798.
14. Belkadi A., Bolze A., Itan Y., et al. Whole-genome sequencing is more powerful than whole-exome sequencing for detecting exome variants. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2015; 112 (17): 5473–5478.
15. Brlek P., Bulić L., Bračić M., et al. Implementing whole genome sequencing (WGS) in clinical practice: advantages, challenges, and future perspectives. Cells. 2024; 13 (6): 504.
16. Tetreault M., Bareke E., Nadaf J., et al. Whole-exome sequencing as a diagnostic tool: current challenges and future opportunities. Exp. Rev. Mol. Diagn. 2015; 15 (6): 749–760.
17. Wainman L.M., Sathyanarayana S.H., Lefferts J.A. Applications of digital polymerase chain reaction (dPCR) in molecular and clinical testing. J. Appl. Lab. Med. 2024; 9 (1): 124–137.
18. Haqshenas G., Garland S.M., Balgovind P., et al. Development of a touchdown droplet digital PCR assay for the detection and quantitation of human papillomavirus 16 and 18 from self-collected anal samples. Microbiol. Spectr. 2023; 11 (6): e0183623.
19. Hömig-Hölzel C., Savola S. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) in tumor diagnostics and prognostics. Diagn. Mol. Pathol. 2012; 21 (4): 189–206.
20. Pinkel D., Albertson D.G. Comparative genomic hybridization. Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2005; 6 (1): 331–354.

21. Levsky J.M., Singer R.H. Fluorescence in situ hybridization: past, present and future. J. Cell Sci. 2003; 116 (14): 2833–2838.
22. Evans T., Matulonis U. Next-generation sequencing: role in gynecologic cancers. J. Nat. Compr. Canc. Netw. 2016; 14 (9): 1165–1173.
23. Randall L.M., Pothuri B., Swisher E.M., et al. Multi-disciplinary summit on genetics services for women with gynecologic cancers: a Society of Gynecologic Oncology White Paper. Gynecol. Oncol. 2017; 146 (2): 217–224.
24. Kentwell M., Dow E., Antill Y., et al. Mainstreaming cancer genetics: a model integrating germline BRCA testing into routine ovarian cancer clinics. Gynecol. Oncol. 2017; 145 (1): 130–136.
25. Trujillano D., Weiss M.E., Schneider J., et al. Next-generation sequencing of the BRCA1 and BRCA2 genes for the genetic diagnostics of hereditary breast and/or ovarian cancer. J. Mol. Diagn. 2015; 17 (2): 162–170.
26. Iwahashi N., Sakai K., Noguchi T., et al. Liquid biopsy-based comprehensive gene mutation profiling for gynecological cancer using CAncer Personalized Profiling by deep Sequencing. Sci. Rep. 2019; 9 (1): 10426.
27. Takeda T., Banno K., Okawa R., et al. ARID1A gene mutation in ovarian and endometrial cancers. Oncol. Rep. 2016; 35 (2): 607–613.
28. Kuroda Y., Chiyoda T., Kawaida M., et al. ARID1A mutation/ARID1A loss is associated with a high immunogenic profile in clear cell ovarian cancer. Gynecol. Oncol. 2021; 162 (3): 679–685.
29. Dow E., Freimund A., Smith K., et al. Cancer diagnoses following abnormal noninvasive prenatal testing: a case series, literature review, and proposed management model. JCO Precis. Oncol. 2021; 5: 1001–1012.
30. Guo W., Zhu X., Yan L., Qiao J. The present and future of whole-exome sequencing in studying and treating human reproductive disorders. J. Genet. Genomics. 2018; 45 (10): 517–525.
31. França M.M., Mendonca B.B. Genetics of primary ovarian insufficiency in the next-generation sequencing era. J. Endocr. Soc. 2020; 4 (2): bvz037.
32. Rossetti R., Ferrari I., Bonomi M., Persani L. Genetics of primary ovarian insufficiency. Clin. Genet. 2017; 91 (2): 183–198.
33. Lidaka L., Bekere L., Rota A., et al. Role of single nucleotide variants in FSHR, GNRHR, ESR2 and LHCGR genes in adolescents with polycystic ovary syndrome. Diagnostics. 2021; 11 (12): 2327.
34. Patel B., Parets S., Akana M., et al. Comprehensive genetic testing for female and male infertility using next-generation sequencing. J. Assist. Reprod. Genet. 2018; 35 (8): 1489–1496.
35. Chakravarty B. Mutation analysis of MTHFR gene in Indian women with unexplained recurrent miscarriages; folic acid supplementation improves pregnancy outcomes. J. Stem Cells. 2019; 14 (3): 161–168.
36. Fesahat F., Montazeri F., Hoseini S.M. Preimplantation genetic testing in assisted reproduction technology. J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. 2020; 49 (5): 101723.
37. Kiesel L., Sourouni M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century. Climacteric. 2019; 22 (3): 296–302.
38. Chiorean D.M., Mitranovici M.-I., Toru H.S., et al. New insights into genetics of endometriosis – a comprehensive literature review. Diagnostics. 2023; 13 (13): 2265.
39. Khan M.J., Ullah A., Basit S. Genetic basis of polycystic ovary syndrome (PCOS): current perspectives. Appl. Clin. Genet. 2019; 12: 249–260.
40. Medikare V., Kandukuri L.R., Ananthapur V., et al. The genetic bases of uterine fibroids; a review. J. Reprod. Infertil. 2011; 12 (3): 181.
41. Markowski D.N., Bartnitzke S., Löning T., et al. MED12 mutations in uterine fibroids – their relationship to cytogenetic subgroups. Int. J. Cancer. 2012; 131 (7): 1528–1536.
42. McConechy M.K., Ding J., Senz J., et al. Ovarian and endometrial endometrioid carcinomas have distinct CTNNB1 and PTEN mutation profiles. Mod. Pathol. 2014; 27 (1): 128–134.
43. Retterer K., Juusola J., Cho M.T., et al. Clinical application of whole-exome sequencing across clinical indications. Genet. Med. 2016; 18 (7): 696–704.
44. Meienberg J., Bruggmann R., Oexle K., Matyas G. Clinical sequencing: is WGS the better WES? Hum. Genet. 2016; 135 (3): 359–362.
45. Iftikhar P., Kuijpers M.V., Khayyat A., et al. Artificial intelligence: a new paradigm in obstetrics and gynecology research and clinical practice. Cureus. 2020; 12 (2): e7124.
46. Roses A.D. Pharmacogenetics in drug discovery and development: a translational perspective. Nat. Rev. Drug Discov. 2008; 7 (10): 807–817.
47. Pavlick D.C., Frampton G.M., Ross J.R. Understanding variants of unknown significance and classification of genomic alterations. Oncologist. 2024; 29 (8): 658–666.

Genetic Sequencing in Gynecology

E.V. Sibirskaya, PhD, Prof.[1, 2, 3], I.A. Chatikyan[3], A.A. Karapetyan[3]

[1] *Russian University of Medicine*
[2] *Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University*
[3] *N.I. Pirogov Russian National Research Medical University*

Contact person: Iveta A. Chatikyan, chatikyan.iveta@gmail.com

Genetic sequencing is a powerful tool for studying the genetic structure of an organism and its interaction with the environment. In recent years, genetic sequencing has taken an important place in gynecology. This literature review examines various sequencing methods, their application in gynecological practice, as well as the achievements and challenges associated with the introduction of this technology.

Keywords: *sequencing, genetics, genetic sequencing, gynecology, exome*