

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
ЭКОНОМИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЕ АСПЕКТЫ  
МОЛЕКУЛЯРНОЙ МЕДИЦИНЫ**

**СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ  
IV РОССИЙСКОГО КОНГРЕССА  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
«МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ –  
ВОЗМОЖНОЕ И РЕАЛЬНОЕ»**

**29 ноября – 2 декабря 2017 года**

*Под научной редакцией И.А. Максимцева,  
В.И. Ларионовой*

**ИЗДАЕТСЯ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ КОМИТЕТА ПО НАУКЕ  
И ВЫСШЕЙ ШКОЛЕ**

**ИЗДАТЕЛЬСТВО  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
ЭКОНОМИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА  
2017**

**ББК 53**  
**М75**

**М75**      **Мультидисциплинарные** аспекты молекулярной медицины : сборник материалов IV Российского конгресса с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное». 29 ноября – 2 декабря 2017 года / под науч. ред. И.А. Максимцева, В.И. Ларионовой. – СПб. : Изд-во СПбГЭУ, 2017. – 126 с.

ISBN 978-5-7310-4062-4

Сборник содержит доклады и статьи участников IV Российского конгресса с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное». Молекулярная медицина является основой современной доказательной клинической медицины, появление которой стало возможным благодаря внедрению технологий. Медицина и лабораторная диагностика должны быть готовы к стремительно развивающемуся мировому прогрессу в технологиях, что потребует соответствующих знаний в сфере экономики.

Сборник предназначен преподавателям и студентам медицинских, биологических, технических, экономических и юридических факультетов университетов, а также специалистам сферы здравоохранения.

**ББК 53**

**Редакционная коллегия:** д-р экон. наук, проф. **И.А. Максимцев**  
д-р мед. наук, проф. **В.И. Ларионова**  
канд. биол. наук **Н.В. Ковалева**

**Рецензенты:** д-р экон. наук, проф. **А.Е. Карлик**  
д-р мед. наук, проф. **А.В. Силин**

ISBN 978-5-7310-4062-4

© Коллектив авторов, 2017  
© Изд-во СПбГЭУ, 2017

## СОДЕРЖАНИЕ

<i>Айрапетов М.И., Бычков Е.Р., Ереско С.О., Русановский В.В., Русановский Г.В.</i> Дисрегуляция формирования грелиновой системы на фоне хронической алкоголизации	5
<i>Бичева Н.К.</i> Методы вспомогательных репродуктивных технологий в клиниках ЭКО	7
<i>Большакова О.И., Сжогина А.А., Суясова М.В., Слободина А.Д., Тимошенко С.И. Саранцева С.В.</i> Перспективы использования фуллеренолов как нейропротекторных препаратов	8
<i>Бриллиантова В.В., Шевцов Д.В., Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р., Качанов Д.Ю., Райкина Е.В.</i> Мониторинг минимальной остаточной болезни методом RTQ-PCR у пациентов с нейробластомой	10
<i>Васильева И.Н., Беспалов В.Г., Альвовский И.К., Семенов А.Л., Точильников Г.В., Романов В.А., Вон Ю.Д.</i> Внеклеточная ДНК в плазме молодых и старых крыс в условиях спонтанной и тестостерон-индуцированной доброкачественной гиперплазии предстательной железы	12
<i>Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Зеленова М.А., Васин К.С., Демидова И.А., Куринная О.С., Колотий А.Д., Кравец В.С., Шмитова Н.С., Юров И.Ю.</i> Геномные механизмы нарушения психики у детей: от молекулярной диагностики до возможной терапии	14
<i>Гаврилов Н.А., Зеленер А.О., Байрамов А.А., Шабанов П.Д., Русановский В.В., Русановский Г.В.</i> Механизмы кардиопротективного эффекта таукардина при моделировании ишемии-реперфузии сердца на фоне сахарного диабета	16
<i>Гикало М.Б., Баринов А.А., Савелов Н.А., Демидова И.А., Тимофеев И.В., Тюляндин С.А.</i> Практические аспекты детекции транслокаций гена ROS1 у пациентов с аденокарциномой легкого	18
<i>Глушаков Р.И., Соболев И.В. Тапильская Н.И., Русановский В.В., Айрапетов М.И., Русановский Г.В.</i> Антиинтегриновая антиангиогенная терапия рака яичника в эксперименте	20
<i>Глушаков Р.И., Тапильская Н.И., Русановский В.В., Айрапетов М.И., Русановский Г.В.</i> Распространенность полиморфизма D727E рецептора тиреотропного гормона у больных раком яичника	22
<i>Голимбет В.Е., Царапкин Г.Ю., Костюк Г.П., Арзамасов С.Г., Голов А.К., Кондратьев Н.В., Крюков А.И.</i> Обонятельный нейропептилий как модель для изучения молекулярных механизмов шизофрении: теория и практика	24
<i>Друй А.Е., Цаур Г.А., Шорилов Е.В., Зайчиков А.Н., Ольшанская Ю.В., Савельев Л.И., Фечина Л.Г.</i> Гипреэкспрессия гена теломеразы (TERT) в сочетании с потерей экспрессии микроРНК-128А ассоциирована с неблагоприятным прогнозом у пациентов с нейробластомой	26
<i>Ереско С.О., Айрапетов М.И., Бычков Е.Р., Русановский В.В., Русановский Г.В.</i> Изменение экспрессии гена рецептора кортиколиберина 2-го типа (crf-r2) в гиппокампе крыс в период ремиссии в условиях длительной алкоголизации	29
<i>Жуляева Т.В., Благодравова А.С., Сергеева А.В.</i>	

Носительство дефектного аллеля Т полиморфизма фолатного обмена МТНFR677C>T - фактор риска и неблагоприятного прогноза шизофрении <i>Иванов М.В., Назаров В.Д., Хальчицкий С.Е.</i>	31
Хорея Гентингтона: молекулярная диагностика и возможности фармакотерапии ингибиторами VMAT2 <i>Ионин В.А., Заславская Е.Л., Ма И., Баженова Е.А., Кацан А.А., Колесник О.С., Беляева О.Д., Баранова Е.И.</i>	33
Биомаркеры и прогнозирование риска фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом <i>Калугина А.С., Шлыкова С.А., Федорова Е.М.</i>	36
Результаты проведения преимплантационного генетического тестирования методом аCGH у женщин старшего репродуктивного возраста с большим числом эмбрионов <i>Ковалева Н.В.</i>	38
Гипотеза: низкая частота однородительской дисомии в потомстве носителей робертсоновских транслокаций объясняется полоспецифичной коррекцией трисомии <i>Ковалева Н.В.</i>	40
Сбалансированные гомологичные робертсоновские транслокации/изохромосомы: спектр, соотношение полов и репродуктивные риски носителей <i>Ковалева Н.В., Cotter P.D.</i>	42
Пренатальная диагностика сегментного мозаицизма: более благоприятный прогноз для носителей мужского пола <i>Козлова Д.И., Попов А.В.</i>	44
Активность изоформ бутирилхолинэстеразы при аутоиммунных патологиях <i>Козлова Д.И., Попов А.В.</i>	46
Интерлейкин-6, 14-3-3-η, кальпротектин и бутирилхолинэстераза как наиболее перспективные биомаркеры для создания комплексной тест-системы диагностики ревматоидного артрита <i>Ма И., Ионин В.А., Улитина А.С., Заславская Е.Л., Пчелина С.Н., Баженова Е.А., Колесник О.С., Кацан А.А., Беляева О.Д., Беркович О.А., Баранова Е.И.</i>	48
Изучение полиморфизма гена трансформирующего фактора роста β1 ( <i>tgf-β1</i> ) и риска фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом <i>Мингазов Э.Р., Попков Д.А.</i>	50
Результаты оперативного лечения ортопедических нарушений при несовершенным остеогенезе у детей и взрослых. Ошибки и осложнения <i>Назаров В.Д., Лапин С.В., Хальчицкий С.Е., Мамаева Е.А., Гузева В.И.</i>	52
Генетические аспекты задержки развития и нарушения интеллектуальных функций <i>Руденок М.М., Алиева А.Х., Зырин В.С., Колачева А.А., Узрюмов М.В., Шадрин М.И.</i>	54
Изменение экспрессионного профиля в отделах мозга мышей с МФТП-индуцированными моделями болезни Паркинсона <i>Сайфитдинова А.Ф.</i>	57
Развитие методов преимплантационного генетического тестирования <i>Сексте Э.А., Айранетов М.И., Ереско С.О., Иванищева К.А., Бычков Е.Р., Русановский В.В., Русановский Г.В.</i>	59
Изменение экспрессии гена орексинового рецептора 1-го типа в мозге крыс в условиях длительной алкоголизации этанолом	61

<i>Согоян М.В., Назаров В.Д., Лапин С.В., Шапошников И.А., Хальчицкий С.Е., Виссарионов С.В.</i>	
Генетическая диагностика ахондроплазии и гипохондроплазии	63
<i>Сташина Е.В., Гаврилов А.Н., Байрамов А.А., Шабанов П.Д., Русановский В.В., Русановский Г.В.</i>	
Нейромедиаторные механизмы пренатальных эффектов холиноблокаторов в раннем онтогенезе	65
<i>Тараскина А.Е., Заботина А.М., Насырова Р.Ф., Сосин Д.Н., Сосина К.А., Ершов Е.Е., Грунина М.Н., Крупицкий Е.М.</i>	
Персонифицированный подход назначения антипсихотической терапии: фокус на лимфоциты периферической крови	67
<i>Улитина А.С., Миронова Ж.А., Всеволодская Е.И., Пчелина С.Н., Горбунков С.Д., Аковов А.Л., Трофимов В.И.</i>	
Генетические механизмы стероидочувствительности у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких	69
<i>Хальчицкий С.Е., Шапошников А.М.</i>	
Гиперфенилаланиемия. Метаболические и молекулярно-генетические основы. Вторичная гиперфенилаланиемия. Лабораторная диагностика	71
<i>Хромов-Борисов Н.Н.</i>	
Гармонизированный статистический анализ влияния геропротекторных пептидов на продолжительность жизни у человека	74
<i>Хромов-Борисов Н.Н.</i>	
Мастер-класс: Гармонизация статистических описаний, тестов и предсказаний в молекулярной медицине и в медицинской и судебной генетике	77
<i>Хромов-Борисов Н.Н.</i>	
Проблема фенотипа в генетике	79
<i>Хуторянская Ю.В., Жаринов Г.М., Николаева А.В., Хальчицкий С.Е.</i>	
Личность и рак: различия клинико-психологических и молекулярно-генетических характеристик личности больных при высокой и низкой скорости роста опухоли	82
<i>Цезоова Л.Ш., Тапильская Н.И.</i>	
Ассоциация генетических полиморфизмов с инфицированным выкидышем	84
<i>Шмоница И.А., Каронова Т.Л., Толоян Н.А.</i>	
Уровень обеспеченности витамином D у пациентов с рассеянным склерозом	87
<i>Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Зеленова М.А., Васин К.С., Куричная О.С., Демидова И.А., Юров Ю.Б.</i>	
Цитогеномика аутизма: идентификация процессов-кандидатов заболевания с помощью оригинальных интерпретационных технологий	89
<i>Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г., Колотий А.Д., Лиер Т., Кравец В.С., Соловьев И.В., Юров И.Ю.</i>	
Соматические геномные вариации в клетках головного мозга при нервных и психических заболеваниях	91
<i>Яровая В.А., Яровой А.А., Зарецкий А.Р., Демидов Л.В., Сендерович А.И., Назарова В.В., Коробов Е.Н.</i>	
«Прогностическая» биопсия меланомы хориоидеи: за и против	94
<i>Ясько Л.А., Друй А.Е., Папуша Л.И., Белогурова М.Б., Зайчиков А.Н., Масчан А.А., Новичкова Г.А.</i>	
Исследование профиля экспрессии генов у пациентов с медуллобластомой методом NanoString	96

## Клинические случаи

<i>Harrison Christine, Schwab Claire</i> Constitutional and somatic rearrangement of chromosome 21 in acute lymphoblastic leukaemia: call for patients	99
<i>Ледащева Т.А., Бадина Ю.О.</i> Задержка речевого развития как основной признак синдрома дупликации 7q11.23	101
<i>Ледащева Т.А., Раиш Л.О.</i> Низкорослость у детей: 3м синдром	103
<i>Ледащева Т.А., Раиш Л.О., Гладкова Н.А., Исмаилова М.К.</i> Редкое сочетание синдромов Кальмана и Кемпбелла у одного пациента	105
<i>Узуншивили И.М.</i> Фиброзная дисплазия в практике стоматолога (клинический случай)	107

## Междисциплинарные вопросы современной экономики медицины

<i>Абрамова Е.Н.</i> Некоторые проблемы развития цифровой экономики в сфере оказания медицинских услуг	109
<i>Семенов С.Л.</i> К вопросу об оценке вреда здоровью	114
<i>Уржумцева Т.Б., Вострикова И.Ю.</i> Сотрудничество России и Китая в сфере медицины. Перспективы и вызовы	117

## **Дисрегуляция формирования грелиновой системы на фоне хронической алкоголизации**

*Айрапетов М.И.<sup>1,2</sup>, Бычков Е.Р.<sup>1,2</sup>, Ереско С.О.<sup>1</sup>, Русановский В.В.<sup>3</sup>, Русановский Г.В.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Е-mail: [interleukin1b@gmail.com](mailto:interleukin1b@gmail.com)

<sup>2</sup>ФГБВОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург

*Ключевые слова: грелин, грелиновая система, хроническая алкоголизация, онтогенез*

## **Disregulation of gravin system formation at the chronic alcoholation background**

*Ayrapetov M.I.<sup>1,2</sup>, Bychkov E.R.<sup>1,2</sup>, Eresko S.O.<sup>1</sup>, Rusanovskiy V.V., Rusanovskiy G.V.*

<sup>1</sup>Institute of Experimental medicine, St. Petersburg

<sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University

Е-mail: [interleukin1b@gmail.com](mailto:interleukin1b@gmail.com)

*Key words: ghrelin, ghrelin system, chronic alcoholization, ontogeny*

**Введение.** Работы последних лет по изучению центральных эффектов гормона голода грелина, показавшие его тесное взаимодействие с дофаминэргической системой мозга, привели к мысли о том, что система грелин-дофамин может принимать участие в формировании алкогольной зависимости. Влияние алкоголя на развитие грелиновой системы изучено недостаточно. У грызунов грелин и мРНК рецептора грелина обнаруживаются уже на стадии морулы и продолжают быть выраженными в процессе внутриутробного развития. Выполненные исследования дают недостаточную информацию об экспрессии грелина и его рецепторов во время развития.

**Цель.** Подробное распределение экспрессии грелина и мРНК грелинового рецептора в раннем постнатальном периоде при хронической алкоголизации мозга крыс до сих пор не описано, что послужило целью данной работы.

**Материалы и методы.** В работе использовали крыс линии Вистар. В экспериментальных группах число животных варьировало от 10-ти до 14-ти. В экспериментах с хронической алкоголизацией крыс подвергали полунасильственной алкоголизации 15%-ным раствором этанола в качестве единственного источника жидкости в течение 6-ти месяцев. Контрольная группа состояла из 10 крыс и в качестве источника жидкости получала воду. Крысят в возрасте 4-х, 10-ти и 17-ти дней жизни декапитировали и выделяли мозг. Для биохимических тестов использовали структуры переднего мозга. Секцию проводили на уровне среднего мозга, отсекая низлежащие отделы мозга и мозжечок

по линии проекции мозжечка на низлежащие структуры, а экспрессию генов рецептора грелина исследовали методом реал-тайм ПЦР. Концентрацию дезацилгрелина сыворотки определяли иммуноферментным анализом. Для статистической обработки полученных количественных данных и построения графиков применяли пакеты программ Graph Pad Prizm v.4; SPSS Sigma Stat 3,0 и Minitab 14. Различия считали статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В нашем эксперименте на раннем постнатальном развитии в физиологических условиях отмечается рост концентрации сывороточного грелина. На 4-й день после рождения в контрольной группе содержание грелина в сыворотке составляет  $5,49 \pm 0,09$  нг/мл и на 17-й день достигает  $9,50 \pm 2,29$  нг/мл. Алкоголизация матерей приводит к снижению уровня дезацилгрелина в сыворотке в ранний постнатальный период у плодов. На 17-й день после рождения у них выявлялось статистически значимое снижение уровня сывороточного дезацилгрелина по сравнению с контролем, соответственно: до  $5,36 \pm 0,05$  нг/мл при алкоголизации во время беременности и кормления и  $5,69 \pm 0,19$  нг/мл при отмене алкоголя после рождения детенышей.

При изучении уровня экспрессии мРНК рецептора грелина в структурах переднего мозга плодов было показано, что в процессе онтогенеза содержание мРНК увеличивается. В контроле мРНК рецептора грелина обнаруживалась начиная с 13-го дня пренатального развития и составляла  $1,03 \pm 0,09$  у.е., а на 17-й день после рождения уровень достигает  $1,32 \pm 0,10$  у.е. В группе плодов крыс, рожденных от матерей, употребляющих алкоголь, отмечалась аналогичная тенденция, однако на 17-й день после рождения у них выявлялось статистически значимое увеличение уровня экспрессии мРНК грелинового рецептора в мозге по сравнению с контролем, составляя  $1,97 \pm 0,25$  у.е. при алкоголизации во время беременности и кормления и  $2,16 \pm 0,32$  у.е. при отмене алкоголя после рождения детенышей.

**Выводы.** Таким образом, в раннем постнатальном периоде при алкоголизации происходит дисрегуляция формирования грелиновой системы, что характеризуется снижением уровня дезацилгрелина сыворотки крови и увеличением экспрессии мРНК рецептора в структурах мозга.

#### **Список литературы**

1. Айранетов М.И., Сексте Э.А., Хохлов П.П. и др. Влияние хронической алкоголизации и отмены этанола на уровень экспрессии мРНК грелинового рецептора в мозге крыс. Наркология 2013, №9 (141):61-65.
2. Ереско С.О., Айранетов М.И. Дисрегулирующее токсическое действие этанола на формирование грелиновой системы у крыс. Молодой ученый 2017, №20: 166-168.

## **Методы вспомогательных репродуктивных технологий в клиниках ЭКО**

*Бичева Н.К.*

Международный центр репродуктивной медицины

Комендантский пр., д.53/А, Санкт-Петербург 197350, Российская Федерация

*Ключевые слова: преимплантационные эмбрионы человека, ИКСИ, биопсия, ПГТ*

### **Methods of Assisted Reproductive Technology in IVF clinics**

*Bichevaya N.K*

International Center of Reproductive Medicine

Komendantskiy av. 53/A, Saint-Petersburg 197350, Russian Federation

e-mail: [nkb06@mail.ru](mailto:nkb06@mail.ru)

*Key words: preimplantation human embryos, ICSI, biopsy, PGT*

Методы и подходы вспомогательных репродуктивных технологий за прошедшие десятки лет с момента рождения первого ребенка Луизы Браун в медицинском центре Кембриджского Университета претерпели огромные изменения, особенно за последние 5-6 лет. Еще 15 лет назад методы FISH и PCR считались самыми прогрессивными и информативными методами для генетического анализа преимплантационных эмбрионов человека. Используя биопсию полярных тел или биопсию blastomeres, генетикам удавалось по одному ядру давать заключение. Но, как известно, эмбрион на стадии дробления имеет высокий процент мозаицизма [1, 2], что могло приводить к ошибочному результату. Современные методы позволяют проводить биопсию преимплантационных эмбрионов на более поздних стадиях развития (5-6 день) и получать несколько клеток эмбриона, что значительно снижает вероятность ошибки [3, 4].

В докладе будут представлены существующие методы биопсии преимплантационных эмбрионов, затронут вопрос мозаицизма на разных стадиях преимплантационного развития эмбриона, а также что является ограничением для современных методов преимплантационного генетического тестирования.

**Заключение:** современные методы генетического тестирования преимплантационных эмбрионов человека позволяют добиться главной цели-рождение здорового ребенка.

#### **Список литературы**

1. *Gleicher N. et al. Reproductive Biology and Endocrinology, 2016, 14:56*
2. *Munne S, Wells D. Fertility and Sterility 2017, 107: 1085-1091*
3. *Munne S. et al. Fertility and Sterility 2016, 105: 1146-1149*
4. *McCoy R.C. et al. Human Genetics 2015, 348: 235-238.*

## **Перспективы использования фуллеренолов как нейропротекторных препаратов**

*Большакова О.И.\*, Сжогина А.А., Суясова М.В.,  
Слободина А.Д., Тимошенко С.И. Саранцева С.В.*

НИЦ «Курчатовский институт» - Петербургский институт ядерной физики  
им. Б.П. Константинова

Орлова роща, 1, Гатчина, Ленинградская область, Российская Федерация, 188300,

\*E-mail: [olya99991@yandex.ru](mailto:olya99991@yandex.ru)

*Ключевые слова: фуллеренолы, Drosophila melanogaster, нейродегенеративные заболевания*

## **Prospects of fullereneols as neuroprotective drugs**

*Bolshakova O.I.\*, Szhogina A.A., Suyasova M.V., Slobodina A.D., Timoshenko S.I., Sarantseva S.V.*

B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute NRC «Kurchatov Institute»

Orlova roscha 1, Gatchina, Leningradskaya oblast, Russian Federation 188300

\* E-mail: [olya99991@yandex.ru](mailto:olya99991@yandex.ru)

*Keywords: fullereneols, Drosophila melanogaster, neurodegenerative diseases*

Одним из факторов, приводящих к возникновению и прогрессированию нейродегенеративных заболеваний, являющихся причиной деменции и двигательных расстройств, может служить окислительный стресс. Поэтому поиск средств, предотвращающих негативные последствия воздействия свободных радикалов на клетки мозга чрезвычайно актуален. К соединениям с мощной антиоксидантной активностью можно отнести водорастворимые производные фуллеренов - фуллеренолы. Однако использование этих наноструктур для создания нейрозащитных препаратов требует детального изучения их влияния на живые организмы: токсичности, взаимодействия с нервными клетками, способности проходить гематоэнцефалмический барьер и др. Целью настоящего исследования явилось изучение токсичности и биологических эффектов фуллеренолов C<sub>60</sub>, C<sub>70</sub> и C<sub>120</sub>, как потенциальных соединений для терапии нейродегенеративных заболеваний человека.

Фуллерены были синтезированы в НИЦ КИ ПИЯФ оригинальным способом, дающим возможность получать высокие концентрации высокочистых фуллеренолов. Оценка токсичности осуществлялась *in vitro* на клетках V79 (фибробласты легких китайского хомячка) и *in vivo* на моделях болезней Альцгеймера (БА), Хантингтона (БХ) и Паркинсона на *Drosophila melanogaster*, которая представляет собой промежуточную модельную систему между простейшими одноклеточными организмами и модельными системами млекопитающих и широко используется как для изучения механизмов, лежащих в основе

развития заболеваний человека, а также для первичного скрининга лекарственных препаратов. Токсичность *in vitro* оценивали с помощью МТТ-теста, методом проточной цитометрии и с использованием технологии xCELLigence. *In vivo* оценивали не только токсичность, но и биологическую эффективность препаратов, используя интегральный показатель жизнедеятельности – продолжительности жизни, анализ поведения, уровень общей нейродегенерации в мозге, анализ отдельных групп (холинергических и дофаминергических) нейронов.

Все исследованные нами фуллеренолы были не токсичны для клеток. Они проходили гематоэнцефалический барьер и детектировались в мозге мух. Даже в высоких концентрациях препараты не приводили к неблагоприятным последствиям – не снижали продолжительность жизни, не вызывали нарушений поведения *Drosophila* и не увеличивали нейродегенерацию в их мозге. Кроме того, мы наблюдали положительные эффекты: при кормлении мух пищей с добавлением фуллеренолов наблюдалось снижение дегенерации холинергических нейронов в мозге *Drosophila* с экспрессией Хантингтина человека с увеличенным числом полиглутаминовых повторов, снижение дегенерации дофаминергических нейронов в трансгенных линиях *Drosophila melanogaster*, содержащих вставку гена альфа-синуклеина человека и снижение гибели фоторецепторных клеток у мух с экспрессией последовательности амилоидного пептида В человека, состоящего из 42 аминокислот. Фуллеренолы оказывали влияние и на уровень отрицательного геотаксиса. Способность мух взбираться по вертикальной поверхности зависела от дозы препарата, типа фуллеренола и используемой модели заболевания.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что фуллеренолы C<sub>60</sub>, C<sub>70</sub> и C<sub>120</sub> не токсичны, их биологические свойства зависят от концентрации препарата. При этом исследованные нами фуллеренолы обладают нейрозащитными свойствами.

Работа поддержана грантом РФФИ № 15-04-99647 А

**Мониторинг минимальной остаточной болезни методом RTQ-PCR у пациентов с  
нейробластомой**

*Бриллиантова В.В.\*; Шевцов Д.В., Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р.,  
Качанов Д.Ю., Райкина Е.В.*

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,  
онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия  
117198 Москва, ул. Саморы Машела, д.1

\*Тел.: +7 495 287 65 70, e-mail: info@fnkc.ru

*Ключевые слова: нейробластома, минимальная остаточная болезнь, ПЦР с детекцией в  
режиме реального времени*

**Minimal residual disease monitoring in patients with neuroblastoma by RTQ-PCR**

*Brilliantova V.V., Shevtsov D.V., Shamanskaya T.V., Varfolomeyeva S.R.,  
Kachanov D.Yu., Raykina E.V.*

National medical research center for children's hematology, oncology, and immunology named  
after Dmitry Rogachev

Samora Mashel str. 1, Moscow, Russian Federation 117198

\*Tel.: +7 495 287 65 70, e-mail: info@fnkc.ru

*Key words: neuroblastoma, minimal residual disease, RTQ-PCR*

**Введение:** Нейробластома – эмбриональная опухоль, которая является одним из наиболее частых злокачественных новообразований в раннем детстве. Определение минимальной остаточной болезни (МОБ) в группе пациентов высокого риска по результатам многих исследований позволяет выделить группу больных с плохим ответом на терапию. Для мониторинга МОБ существуют различные методики, однако самой востребованной является ПЦР с детекцией в режиме реального времени, основанная на определении в биологических средах (костный мозг, периферическая кровь) молекул, экспрессирующихся клетками нейробластомы и в норме не встречающихся в указанных субстратах. По результатам исследований Европейской группы по изучению нейробластомы SIOPEX, предложено три маркера для мониторинга МОБ при нейробластоме: ген тирозингидроксилазы (tyrosinehydroxylase - TH), ген даблкортина (doublecortine - DCX), ген PNOX2B. Большинство авторов, занимающихся определением МОБ при нейробластоме методом ПЦР с детекцией в режиме реального времени, при математических вычислениях пользуются методом  $\Delta\Delta Ct$ . В лаборатории молекулярной биологии НМИЦ ДГОИ им.

Дмитрия Рогачева была разработана система калибраторов, позволяющая оценивать количественно МОБ при нейробластоме. Цель данного исследования - сравнить метод оценки МОБ при нейробластоме при помощи системы калибраторов с методом, основанном на вычислении  $\Delta\Delta Ct$ .

**Материалы и методы:** Образцы костного мозга из 4 точек подвздошных костей и периферической венозной крови 12 пациентов, отнесенных к группе высокого риска и имеющих инициальное поражение костного мозга опухолевыми клетками. Пациенты находились на лечении с марта 2015 года по март 2016 года. Из биологических образцов выделяли РНК методом экстракции по Хомчинскому (набор "Рибо-золь D", ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Из полученной РНК ставили обратную транскрипцию (реактивы "реверта-L", ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Полученную кДНК добавляли в объёме 10 мкл к 15 мкл смеси на ПЦР, состоящей из  $H_2O$ , 10x ПЦР-буфера, 10мМ смеси dNTP,  $MgCl_2$  (ООО "Центр медицинской генетики", Россия), полимеразы, модифицированной термостабильными антителами TaqF (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия), праймеров и зондов на гены-мишени (TH, DCX, PNOX2B) и контрольный ген GAPDH (ЗАО «Синтол», Россия). Реакция ПЦР с детекцией в режиме реального времени проводилась в приборах RotorGene 6000 производства Corbett Research. Анализ результата проводился в программе RotorGene 6000 Analysis Software.

**Результаты:** Показана корреляция значений экспрессии генов-мишеней (TH, DCX, PNOX2B), посчитанных с помощью метода  $\Delta\Delta Ct$  относительно контрольного гена GAPDH, и количеством копий, пересчитанных с помощью калибраторов для этих генов. При анализе образцов пациентов с нейробластомой из группы высокого риска с инициальным поражением костного мозга было показано, что в динамике экспрессия генов-мишеней в образцах костного мозга в процессе лечения меняется, что позволяет с высокой чувствительностью оценивать степень санации костного мозга от опухолевых клеток.

**Выводы:** Анализ МОБ при нейробластоме с помощью системы калибраторов даёт возможность оценить количественно степень поражения костного мозга опухолевыми клетками и проследить изменения МОБ в динамике при лечении пациента, что затруднительно сделать при оценке результата методом  $\Delta\Delta Ct$ .

#### **Список литературы**

1. Yáñez Y et al. Minimal disease detection in peripheral blood and bone marrow from patients with non-metastatic neuroblastoma. J Cancer Res Clin Oncol 2011, 137:1263–1272.

2. Stutterheim J et al. PHOX2B is a novel and specific marker for minimal residual disease testing in neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2008, 26:5443-5449.
3. Yáñez Yet al. TH and DCX mRNAs in peripheral blood and bone marrow predict outcome in metastatic neuroblastoma patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016, 142:573-580.
4. Torres-Vega E et al. Immunoproteomic studies on paediatric opsoclonus-myoclonus associated with neuroblastoma. *J Neuroimmunol* 2016, 297:98-102.

**Внеклеточная ДНК в плазме молодых и старых крыс  
в условиях спонтанной и тестостерон-индуцированной  
доброкачественной гиперплазии предстательной железы**  
*Васильева И.Н.\* , Беспалов В.Г., Альвовский И.К., Семенов А.Л.,  
Точильников Г.В., Романов В.А., Вон Ю.Д.*

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России

\* Ленинградская ул., 68, пос. Песочный, Санкт-Петербург 197758, Россия

Тел.: +7 812 439 9563, e-mail: iravasilyeva@hotmail.com

*Ключевые слова: внеклеточная ДНК, апоптоз, тестостерон, доброкачественная гиперплазия предстательной железы*

**Extracellular DNA in plasma of young and old rats  
with or without testosterone-induced benign prostatic hyperplasia**  
*Vasilyeva I.N.\* , Bepalov V.G., Alvovsky I.K., Semenov A.L., Tochilnikov G.V.,  
Romanov V.A., Von Yu.D.*

N.N. Petrov NMRC of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

\* 68 Leningradskaaya str., Pesochny, St. Petersburg 197758, Russian Federation

Tel.: +7 812 439 9563, e-mail: iravasilyeva@hotmail.com

*Key words: extracellular DNA, apoptosis, testosterone, benign prostatic hyperplasia*

**Введение:** Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является наиболее частым заболеванием среди стареющих мужчин, прогрессирование которого связывают с повышением риска рака простаты [1]. Диагностика этой патологии сложна и требует дополнительных инструментальных методов обследования [2]. В качестве

неинвазивного биомаркера ДГПЖ и рака простаты сегодня предлагается определять уровень внклеточной ДНК (внклДНК) в периферической крови [3, 4].

Целью настоящего исследования стало изучение изменения содержания внклДНК в крови у молодых и старых крыс в норме и при индукции доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

**Материал и методы:** Молодые (3 месяца) и старые (24 месяца) самцы крыс Вистар были разделены на 4 группы – молодые и старые интактные или с тестостерон-индуцированной ДГПЖ. Группы с ДГПЖ подвергались хирургической кастрации и введению эфиров тестостерона в дозе 25 мг/кг массы тела (7 инъекций в течение 20 дней). В крови животных определяли уровень тестостерона и внклДНК; измеряли массу тела и массу простаты; рассчитывали простатический индекс (ПИ); оценивали гистологические показатели ткани простаты.

**Результаты:** В группе интактных животных уровень внклДНК у старых крыс ( $200 \pm 14$  нг/мкл) был статистически значимо выше, чем у молодых ( $102 \pm 30$  нг/мкл),  $p < 0.05$ . Масса тела старых крыс была в 1.6 ( $p < 0.001$ ) раз больше, масса простаты в 1.4 ( $p < 0.001$ ) раза больше, чем у молодых, без значимого увеличения ПИ (248 и 213). Уровень тестостерона в крови молодых крыс ( $6.20 \pm 0.93$ ) был в 1.6 раз выше, чем старых ( $3.77 \pm 0.55$ ),  $p < 0.05$ . В простате старых крыс наблюдалась очаговая гиперплазия. В группе животных с ДГПЖ уровень внклДНК у старых крыс ( $314 \pm 76$  нг/мкл) аналогично был статистически значимо выше, чем у молодых ( $80 \pm 14$  нг/мкл),  $p < 0.001$ . В простате молодых и старых самцов отмечали гиперплазию с заполнением ацинусов складками и увеличением мышечной ткани в межацинусовых септах. Масса тела старых крыс оказалась в 1.8 раз больше ( $p < 0.001$ ), масса простаты в 2.3 больше, чем у молодых ( $p < 0.001$ ), с увеличением ПИ (669 и 540),  $p < 0.05$ . Уровень тестостерона в крови молодых ( $15.76 \pm 0.51$ ) и старых ( $16.99 \pm 1.1$ ) крыс статистически значимо не различался.

**Выводы:** Уровень внклДНК у старых и молодых крыс существенно различался. Повышение внклДНК у интактных старых крыс, свидетельствующее об усилении процессов гибели клеток, коррелировало с возрастом, снижением тестостерона и увеличением массы тела. При индукции ДГПЖ в эксперименте, судя по уровню внклДНК, процессы клеточной гибели не изменялись значимо у молодых и увеличивались у старых крыс. Увеличение уровня внклДНК коррелировало с наибольшим увеличением массы простаты и ПИ. Дальнейшие исследования внклДНК у крыс с раком простаты позволят определить дифференцирующее значения внклДНК в диагностике ДГПЖ и рака простаты.

## Список литературы

1. Беспалов В.Г. и др. Взаимосвязь между доброкачественной гиперплазией и раком предстательной железы: новые возможности для химиопрофилактики рака простаты. *Вопр онкол* 2016; 62: 360–371.
2. Egan K.B. The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates. *Urol Clin North Am* 2016; 43: 289-297.
3. Di Meo A. et al. Liquid biopsy: a step forward towards precision medicine in urologic malignancies. *Mol Cancer* 2017; 16: 80.
4. Feng J. et al. Plasma cell-free DNA and its DNA integrity as biomarker to distinguish prostate cancer from benign prostatic hyperplasia in patients with increased serum prostate-specific antigen. *Int Urol Nephrol* 2013; 45: 1023–1028.

### Геномные механизмы нарушения психики у детей: от молекулярной диагностики до возможной терапии

*Ворсанова С.Г.*<sup>1,2\*</sup>, *Юров Ю.Б.*<sup>1,2</sup>, *Зеленова М.А.*<sup>1,2</sup>, *Васин К.С.*<sup>1,2</sup>,  
*Демидова И.А.*<sup>1,2</sup>, *Куричная О.С.*<sup>1,2</sup>, *Колотий А.Д.*<sup>1,2</sup>, *Кравец В.С.*<sup>1,2</sup>,  
*Шмитова Н.С.*<sup>2</sup>, *Юров И.Ю.*<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева»

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

<sup>3</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

\* 125412 г. Москва, ул. Талдомская, д. 2, +7(495)4841948, svorsanova@mail.ru

*Ключевые слова: геномные заболевания, умственная отсталость, хромосомные аномалии, вариации числа копий, психические расстройства*

### Genomic mechanisms of mental illness in children: from molecular diagnosis to possible therapy

*Vorsanova S.G.*<sup>1,2\*</sup>, *Yurov Y.B.*<sup>1,2</sup>, *Zelenova M.A.*<sup>1,2</sup>, *Vasin K.S.*<sup>1,2</sup>, *Demidova I.A.*<sup>1,2</sup>, *Kurinniaia O.S.*<sup>1,2</sup>, *Kolotii A.D.*<sup>1,2</sup>, *Kravets V.S.*<sup>1,2</sup>, *Shmitova N.S.*<sup>1</sup>, *Iourov I.Y.*<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> FSBSI «Mental Health Research Center», Moscow

<sup>3</sup> FSBEI FPE «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

*Key words: genomic disorders, intellectual disability, chromosome abnormalities, copy number variations, mental illness*

**Введение:** В предыдущих исследованиях российской когорты детей с умственной отсталостью, аутистическими расстройствами, эпилепсией и/или врожденными пороками развития была продемонстрирована ассоциация фенотипических проявлений с регулярными и мозаичными вариациями числа копий последовательностей ДНК (CNV) [1-3]. Однако до настоящего времени геномные механизмы нарушения психики у детей остаются невыясненными до конца. Целью настоящей работы явился анализ CNV у детей с вышеуказанными нарушениями психики и пороками развития, а также в постмортальных образцах головного мозга для определения процессов-кандидатов заболевания.

**Материал и методы:** Молекулярное кариотипирование проводилось с помощью методов агау CGH и SNP/агау вместе с оригинальной биоинформатической технологией моделирования последствий геномных вариаций, как описано ранее [3-6]. Были исследованы 703 ребенка с умственной отсталостью, аутистическими расстройствами, эпилепсией и/или врожденными пороками развития, а также 36 постмортальных образцов головного мозга индивидуумов с психическими расстройствами.

**Результаты:** У 589 (83,8%) индивидуумов и во всех постмортальных образцах были обнаружены CNV, которые согласно биоинформатическому анализу, вероятно, обладают влиянием на специфические геномные/генные сети. Наиболее частыми среди данных геномных сетей были связанные с регуляцией клеточного цикла, митотическим делением клетки, репарации/репликации ДНК, функционированием везикул, апоптозом. Примечательно, что подобные результаты были получены ранее на меньшей выборке пациентов [6, 7]. Молекулярно-цитогенетический и цитогенетический анализ показал наличие геномной нестабильности у 147 исследованных индивидуумов (~25%) и во всех постмортальных образцах.

**Выводы:** Наличие CNV, затрагивающих преимущественно вышеуказанные геномные сети, в сочетании с геномной (хромосомной) нестабильностью свидетельствуют о том, что психические расстройства могут быть результатом нарушения вышеуказанных процессов

(кластеров процессов). Таким образом, можно предположить, что коррекция процессо-кандидатов может лечь в основу персонифицированной, научно обоснованной молекулярной терапии. Работа поддержана грантами Российского Научного Фонда (проекты 14-35-00060 и 14-15-00411) и РФФИ (проекты 16-54-76016 ЭРА а и 17-04-01366А).

#### **Список литературы**

1. *Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB.* Curr Genomics 2008, 9:452-465.
2. *Vorsanova SG, Yurov YB, Soloviev IV, Iourov IY.* Curr Genomics 2010, 11:440-446.
3. *Iourov IY, Vorsanova SG, Kurinnaia OS, Zelenova MA, Silvanovich AP, Yurov YB.* Mol Cytogenet 2012, 5:46.
4. *Iourov IY, Vorsanova SG, Demidova IA, Aliamovskaia GA, Keshishian ES, Yurov YB.* Springerplus 2015, 4:616.
5. *Iourov IY, Vorsanova SG, Korostelev SA, Zelenova MA, Yurov YB.* Long contiguous stretches of homozygosity spanning shortly the imprinted loci are associated with intellectual disability, autism and/or epilepsy. Mol Cytogenet 2015, 8:77.
6. *Iourov IY, Vorsanova SG, Liehr T, Kolotii AD, Yurov YB.* Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain. Hum Mol Genet 2009, 18:2656-2669.
7. *Iourov IY, Vorsanova SG, Zelenova MA, Korostelev SA, Yurov YB.* Genomic copy number variation affecting genes involved in the cell cycle pathway: implications for somatic mosaicism. Int J Genomics 2015, 2015:757680.

#### **Механизмы кардиопротективного эффекта таукардина при моделировании ишемии-реперфузии сердца на фоне сахарного диабета**

*Гаврилов Н.А., Зеленер А.О., Байрамов А.А., Шабанов П.Д.,*

*Русановский В.В., Русановский Г.В.*

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Е-mail: [interleukin1b@gmail.com](mailto:interleukin1b@gmail.com)

ФГБВОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург

#### **Mechanisms of cardioprotective effect of taukardine in modeling ischemia-reperfusion of the heart on the background of diabetes mellitus**

*Gavrilov A.N., Zelener A.O., Bayramov A.A., Shabanov P.D., Rusanovskiy V.V., Rusanvocskiy G.V.*

Institute of Experimental medicine, St. Petersburg

E-mail: [interleukin1b@gmail.com](mailto:interleukin1b@gmail.com)

St. Petersburg State Pediatric Medical University

**Актуальность** настоящего исследования обусловлено ростом частоты сердечно-сосудистых заболеваний; увеличением числа больных сахарным диабетом (СД) ежегодно на 3%, увеличением смертности от острого инфаркта миокарда; а также ограниченностью арсенала лекарственных средств для лечения и профилактики СД и его осложнений. Синтез производных таурина и установление их кардиопротективных свойств является актуальным, поскольку у самого таурина выражено положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. На роль одного из таких препаратов может претендовать таукардин (ИЭМ-1660), синтезированный как производное таурина. **Целью** исследования явилось изучение кардиопротективных свойств таукардина при острой ишемии миокарда на экспериментальной модели сахарного диабета 2 типа.

**Материал и методы.** В исследовании использовали модель неонатального стрептозотоцинового СД<sub>2</sub> у крыс [20]. Индукция СД<sub>2</sub> проводилась путем однократного интраперитонеального введения стрептозоточина, растворенного в цитратном буфере (pH 5,5), в дозе 65 мг/кг новорожденным крысам-самцам линии Wistar в возрасте 4-5 дней. Глобальная ишемия–реперфузия сердца была воспроизведена у взрослых крыс-самцов (8 особей) на аппарате Лангендорфа для исследования изолированного сердца. Крысам опытной группы за 10 дней до операции внутрибрюшинно вводили таукардин (ИЭМ-1660) в дозе 5 мг/кг один раз в день. После фиксации в формалине и стандартной парафиновой проводки сердец готовили парафиновые срезы задней стенки левого желудочка, которые затем окрашивали гематоксилином-эозином. Реактивные изменения тканей определяли при анализе продольных срезов миокарда, что необходимо для установления поперечной исчерченности миофибрилл, расположенных в цитоплазме мышечных клеток при помощи программы Imagescope (Электронный анализ, Россия).

**Результаты и обсуждение.** Выявленное значительное уменьшение площади лизиса цитоплазмы мышечных клеток сердца можно объяснить сохранением (или повышением) у препарата таукардина ряда свойств его прекурсора – таурина. Механизм действия последнего обычно связывают с участием в обмене ферментов, влияющих на образование митохондриальных цитохромов и стабилизацией мембран клеток. Предварительное исследование эффектов таукардина выявило его гипогликемическое действие.

**Заключение.** Таким образом, после острой ишемии миокарда в использованной модели эксперимента развиваются диффузные лизис цитоплазмы кардиомиоцитов и изменения по типу зернистой дистрофии, интерстициальный отек. Использование препарата таукардин (ИЭМ 1660) при превентивной терапии ишемии миокарда препятствует развитию выраженных дистрофических изменений в клетках сердечной мышцы.

**Практические аспекты детекции транслокаций гена ROS1 у пациентов с аденокарциномой легкого**

*Гикало М.Б.<sup>1\*</sup>, Баринов А.А.<sup>1</sup>, Савелов Н.А.<sup>1</sup>, Демидова И.А., Тимофеев И.В.<sup>2</sup>,  
Тюляндин С.А.<sup>2,3</sup>.*

<sup>1</sup> Московская городская онкологическая больница №62 ДЗМ

<sup>2</sup> Российское общество клинической онкологии (RUSSCO)

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина

\* 143423 МО Красногорский район, поселок Истра, д.27, +79265914537, [m.gikalo@gmail.com](mailto:m.gikalo@gmail.com)

*Ключевые слова:* НМРЛ, таргетная терапия, молекулярная диагностика, ROS1

**Practical aspects of the detection of translocations of ROS1 gene in patients with lung adenocarcinoma**

*Gikalo M.B.<sup>1\*</sup>, Barinov A.A.<sup>1</sup>, Savelov N.A.<sup>1</sup>, Demidova I.A.<sup>1</sup>, Timofeyev I.V.<sup>2</sup>,  
Tjulandin S.A.<sup>2,3</sup>.*

<sup>1</sup> Moscow Oncological Hospital 62, Russia

<sup>2</sup> Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO), Russia

<sup>3</sup> N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russia

\* Istra PIC, 27, 143423, Moscow, Russian Federation, +79265914537, [m.gikalo@gmail.com](mailto:m.gikalo@gmail.com)

*Key words:* NSCLC, targeted therapy, molecular diagnostic, ROS1

**Введение:** Перестройки, затрагивающие тирозинкиназный домен гена ROS1 и приводящие к активации Ras/Raf/MEK/ERK1/2 сигнальных путей, обнаруживаются среди аденокарцином легкого в 1-2 % случаев и открывают возможности для применения таргетных препаратов. Стандартная схема диагностики перестроек гена ROS1 подразумевает применение иммуногистохимии (ИГХ) с последующей верификацией методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), однако оба метода имеют определенные ограничения, связанные с неоднозначностью количественной оценки полученных

результатов. Целью работы была оценка возможности применения дополнительного анализа транскриптов для выявления транслокаций гена ROS1.

**Материал и методы:** В исследование включили 12 пациентов с установленным диагнозом аденокарцинома легкого III и IV стадии и негативным статусом *EGFR* и *ALK*. Использованный материал был приготовлен не ранее 2016 года и содержал не менее 50% опухолевых клеток. ИГХ выполнялась с применением антител D4D6 (Cell Signaling) (1:100); FISH исследование – с пробой ROS1 (6q22) Break probe (Kreatech). Выделение РНК проводили с помощью сорбции на *Agencourt FormaPure*, ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) – с помощью AmoyDx® ROS1 Gene Fusions Detection Kit; приготовление клональных библиотек выполнялось с помощью набора Archer FusionPlex ALK RET ROS1 Kit с последующим секвенированием на приборе Miseq.

**Результаты:** По результатам ИГХ и FISH в 6 образцах были обнаружены перестройки гена ROS1; 6 образцов были отрицательными. В 3 случаях, отмеченных как отрицательные, было обнаружено 5 – 13 % положительных клеток. При постановке ОТ-ПЦР в этих 3 образцах, а также в 4 положительных образцах было показано наличие химерных транскриптов. Для выявления химерных транскриптов методом массового параллельного секвенирования (МПС) были отобраны 7 из 12 образцов, для которых одно из проводимых тестирований показало альтернативный результат и 1 образец, положительный по всем проведенным тестам. При анализе полученных результатов оказалось, что в 1 образце, всеми методами охарактеризованном как положительный, определен химерный ген *CD74→ROS1*; в 2 случаях не прошел внутренний контроль качества; в остальных образцах химерные гены отсутствовали.

На сегодняшний день наиболее доступными и широко применяемыми в практике являются методы ИГХ и FISH, которые обладают такими недостатками как трудоемкость, высокие требования к персоналу, субъективность количественной оценки, чувствительность к качеству материала. В случае поиска перестроек гена ROS1 к этому добавляются отсутствие единого паттерна окрашивания вследствие неоднородного распределения химерных продуктов и значительный процент неспецифического окрашивания. Метод ОТ-ПЦР высокочувствительный, менее трудозатратный и позволяет свести к минимуму вероятность ошибок, связанных с человеческим фактором. Однако обнаружение химерных транскриптов в образцах с малым количеством перестроенных опухолевых клеток указывает на вероятность получения ложноположительных результатов и необходимость выработки критериев количественной оценки полученных транскриптов. МПС позволяет качественно и количественно проанализировать полученные транскрипты, однако этот метод предъявляет

чрезвычайно высокие требования к качеству используемого материала и процентному содержанию мутантного аллеля. Комплексный подход к оценке гена ROS1 позволит преодолеть ограничения, накладываемые каждым методом в отдельности.

**Заключение:** применение анализа транскриптов можно рассматривать как дополнение к стандартной схеме тестирования статуса гена ROS1 при условии строгого отбора материала на преаналитическом этапе и разработки четких критериев оценки получаемых результатов.

### **Антиинтегриновая антиангиогенная терапия рака яичника в эксперименте**

*Глушаков Р.И., Соболев И.В. Тапильская Н.И., Русановский В.В., Айрапетов М.И.,*

*Русановский Г.В.*

<sup>1</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

E-mail: [interleukin1b@gmail.com](mailto:interleukin1b@gmail.com)

<sup>2</sup>ФГБВОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург

### **Anti-integrin anti-angiogenic therapy of ovarian cancer in an experiment**

*Glushakov R.I., Sobolev I.V., Tapilskaya N.I., Rusanovskiy V.V., Ayrapetov V.I.,*

*Rusanovskiy G.V.*

Institute of Experimental medicine, St. Petersburg

St. Petersburg State Pediatric Medical University

E-mail: [interleukin1b@gmail.com](mailto:interleukin1b@gmail.com)

Тиреоидные гормоны (ТГ) за счет совокупности геномных и негеномных эффектов поддерживают уровень фонового ангиогенеза, интенсивность которого, в свою очередь, является одним из патогенетических звеньев опухолевой прогрессии. Данные эффекты опосредованы через воздействие на интегрин  $\alpha\beta 3$  (CD 51/CD 61) клеточной мембраны. Также имеются данные, что индукция противоопухолевыми и иммунопрепаратами (интерлейкин 2 типа, интерферон, сорафениб, сунитиниб) аутоиммунного тиреоидита с исходом в гипотиреоз коррелирует с лучшей выживаемостью и большей долей объективных ответов.

К настоящему времени синтезированы антагонисты данного рецептора, одним из которых является структурный аналог тиреоидных гормонов – тетраiodотироацетиловая кислота.

Цель: В эксперименте установить влияние индуцированного гипотиреоза и введения тетраiodотироацетиловой кислоты (Tetrac) в сочетании с внутривентральным введением цисплатина на течение опухолевого процесса на модели перевиваемого рака яичника (РЯ).

**Материалы и методы:** Экспериментальное исследование проведено на 90 половозрелых лабораторных самках белых беспородных крыс (возраст  $40 \pm 5$  дней, масса 185–210 г) с перевитыми клетками асцитной опухоли яичника. Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 18.03.1986 г., 15.06.2006 г.) и одобрена локальным этическим комитетом. Лабораторные животные были рандомизированно распределены на 6 равных групп: I и II группы получали ПТУ в дозе 25 мг/кг массы тела 1 раз в сутки, III и V группы получали tetrac в дозе 10 мг/кг массы тела 1 раз в сутки, IV и VI группы вне зависимости от введения ПТУ или tetrac получали внутривентрально цисплатин в дозе 10 мг/кг массы тела двукратно через 24 и 48 часов после инокуляции опухолевых клеток. Субстанция ПТУ, растворенная в индифферентном пищевом геле, вводилась внутривентрально через атравматичный полипропиленовый зонд ежедневно, начиная за 3 дня до инокуляции опухолевых клеток. Культуру опухолевых клеток РЯ разводили в стерильном растворе Хенкса до концентрации  $3,5 \times 10^6$  клеток в 0,1 мл, далее вводили крысам внутривентрально в стерильном физиологическом растворе. Для оценки течения опухолевого процесса оценивались средняя продолжительность жизни, увеличение продолжительности жизни (%). Для сравнения продолжительности жизни крыс использовали среднее значение признака со стандартной ошибкой среднего. Сравнение между группами проводили с помощью t-критерия Стьюдента (различия статистически значимы при  $t > 1,99$ ).

**Результаты:** Средняя продолжительность жизни лабораторных животных составила  $17,2 \pm 2,4$ ,  $24,9 \pm 2,8$ ,  $17,8 \pm 2,9$ ,  $22,1 \pm 2,8$ ,  $18,2 \pm 2,9$  и  $9,2 \pm 1,8$  дней для I (ПТУ), II (ПТУ+цисплатин), III (цисплатин), IV (tetrac), V (tetrac + цисплатин) и VI (контроль) групп соответственно ( $p < 0,05$  в сравнении с контролем для всех остальных экспериментальных групп). Увеличение продолжительности жизни в сравнении с контролем составило (+86,9%), (+170,7%), (+87,2%), (+163,5%) и (+93,5%) для I (ПТУ), II (ПТУ+цисплатин), III (цисплатин), IV (tetrac), V (tetrac + цисплатин) групп, соответственно.

**Заключение.** Таким образом, медикаментозно индуцированный гипотиреоз степени или введение tetras в монорезиме и в сочетании с цитостатиком (цисплатин) у лабораторных животных с перевитой асцитной опухолью яичника приводит к статистически значимому торможению роста опухоли.

**Распространенность полиморфизма D727E рецептора тиреотропного гормона  
у больных раком яичника**

*Глушаков Р.И., Тапильская Н.И., Русановский В.В., Айрапетов М.И., Русановский Г.В.*

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

E-mail: [interleukin1b@gmail.com](mailto:interleukin1b@gmail.com)

ФГБВОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург

**Prevalence of D727E polymorphism of the thyroid-stimulating hormone receptor in patients  
with ovarian cancer**

*Глушаков Р.И., Тапильская Н.И., Русановский В.В., Айрапетов М.И.,*

*Русановский Г.В.*

Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, E-mail: [interleukin1b@gmail.com](mailto:interleukin1b@gmail.com)

St. Petersburg State Pediatric Medical University

Недавно изученные негеномные эффекты тиреоидных гормонов, опосредованные через воздействие на интегрин  $\alpha\beta 3$  клеточной мембраны, выражаются в активации пролиферации, ангиогенеза и клеточной миграции, а также в системном провоспалительном действии. В настоящее время имеются эпидемиологические данные о влиянии длительно протекающего гипертиреоза на риск возникновения гормонально-зависимых опухолей, в том числе и рака яичника (РЯ).

Одним из основных состояний, сопровождающихся длительно протекающим гипертиреозом, является диффузный токсический зоб (ДТЗ), при этом на 1 случай клинического гипертиреоза приходится 13 случаев субклинического гипертиреоза. ДТЗ, как и другие аутоиммунные заболевания, является генетически детерминированным заболеванием, риск возникновения которого ассоциирован с полиморфизмом гена рецептора тиреотропного гормона (ТТГ).

**Задача исследования.** Изучить влияние тиреоидного статуса и полиморфизма D727E рецептора ТТГ на продолжительность безрецидивного периода у пациенток со злокачественными новообразованиями яичника эпителиальной природы.

**Материалы и методы.** В исследование включены 101 больная раком яичника ПС (ТЗСНХМ0) стадии заболевания, получивших первичное хирургическое лечение в объеме оптимальной циторедукции и 6 циклов комбинированной химиотерапии по схеме таксол/карбоплатин, у всех пациенток эффект от лечения расценен как полный ответ. Всем пациенткам проводилось изучение полиморфизма D727E рецептора ТТГ.

У 28 пациенток с РЯ в момент начала первичного лечения диагностирована недостаточность щитовидной железы (уровень тиреотропного гормона (ТТГ) $>4,0$ мЕД/л). Остальные пациентки ( $n=73$ ) с лабораторно верифицированным эутиреозом ( $0,1 < \text{ТТГ} < 4,0$ мЕД/л), были распределены (квартильное ранжирование) на 4 подгруппы в зависимости от уровня ТТГ: 1 подгруппа ( $0,1 < \text{ТТГ} < 1,0$ мЕД/л) составила 18 человек, 2 подгруппа ( $1,0 \leq \text{ТТГ} < 2,0$ мЕД/л) – 20 человек, 3 подгруппа ( $2,0 \leq \text{ТТГ} < 3,0$ мЕД/л) - 16, 4-я подгруппа ( $3,0 \leq \text{ТТГ} < 4,0$ мЕД/л) – 19 человек. Уровень антител к тиреоглобулину (ТГ) и тиреопероксидазе (ТПО) выше референсных значений определялся у 26 (92,6%) и 25 (89,3%) пациенток с гипотиреозом и у 17 (23,3%) и 19 (26,1%) пациентки с эутиреозом. За период наблюдения гормонозаместительная терапия химическими аналогами тиреоидных гормонов не проводилась. Мониторинг пациенток после окончания первичного лечения проводился не реже 1 раза в 4 недели посредством оценки уровня СА-125 и ультразвукового исследования органов полости брюшины, контроль тиреоидного статуса проводился посредством оценки уровня ТТГ не реже 1 раза в 8 недель, компьютерная томография и диагностическая лапароскопия выполнялись при подозрении на рецидив заболевания. Проанализирована продолжительность безрецидивного периода всех пациенток, медиана безрецидивного периода оценивалась по методу Каплана-Мейера.

**Результаты.** Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) у всех пациенток с эутиреозом составила 10,2 месяцев, у пациенток с гипотиреозом – 15,6 месяцев ( $p=0,022$ ). При сравнении 1 и 4 эутиреоидных подгрупп больных РЯ медиана БРВ составила 8,6 мес и 12,2 месяцев, соответственно ( $p=0,048$ ). Статистически значимые различия в БРВ при сравнении остальных подгрупп эутиреоидных больных не обнаружены. Корреляционной связи между наличием/отсутствием антител к ТГ и ТПО и продолжительностью безрецидивного периода у больных РЯ с эу- и гипотиреозом не получено. Наличие полиморфизма D727E рецептора ТТГ имело место у 12 больных РЯ. При сравнении медианы

БРВ у пациенток с (n=12) и без (n=89) полиморфизма рецептора ТТГ составила 12,0 месяцев, у пациенток с гипотиреозом – 15,7 месяцев ( $p=0,046$ )

**Выводы.** Медиана безрецидивного периода в группе пациенток с гипотиреозом статистически значимо превосходит медиану безрецидивного периода в эутиреоидной группе, также БРВ больных раком яичника при эутиреозе зависит от уровня ТТГ. Таким образом, тиреоидный статус может быть одним из прогностически значимых факторов течения рака яичника. Также наличие полиморфизма D727E рецептора ТТГ является неблагоприятным прогностическим фактором.

**Обонятельный нейроэпителий как модель для изучения молекулярных механизмов шизофрении: теория и практика**

*Голимбет В.Е.<sup>1</sup>, Царапкин Г.Ю.<sup>2</sup>, Костюк Г.П.<sup>3</sup>, Арзамасов С.Г.<sup>2</sup>, Голов А.К.<sup>1</sup>,  
Кондратьев Н.В.<sup>1</sup>, Крюков А.И.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ФГБНУ НЦПЗ, Российская Федерация

\* Каширское ш., 34, Москва, Российская Федерация, 115522

Тел. +7 4951090393 доб. 3300, e-mail: golimbet@mail.ru

<sup>2</sup> ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГКУЗ ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ, Российская Федерация

*Ключевые слова: нейрон, шизофрения, назальная биопсия, метилирование, экспрессия гена*

**Olfactory neuroepithelium as a model for studies of molecular mechanisms of schizophrenia: theory and practice**

*Golimbet V.E.<sup>1</sup>, Tsarapkin G.Yu.<sup>2</sup>, Kostyuk G.P.<sup>3</sup>, Arzamasov S.G.<sup>2</sup>, Golov A.K.<sup>1</sup>, Kondratyev N.V.<sup>1</sup>,  
Kryukov A.I.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Mental Health Research Center, Russian Federation

\* Kashirskoe sh., 34, Moscow, Russian Federation, 115522

Tel. +7 4951090393 add. 3300, e-mail: golimbet@mail.ru

<sup>2</sup> The Sverzhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute, Moscow Department of Healthcare, Russian Federation

<sup>3</sup> Alekseev Psychiatric Clinical Hospital №1, Russian Federation

*Key words: neuron, schizophrenia, nasal biopsy, methylation, gene expression*

Выбор адекватной модели представляет собой принципиальную проблему любого исследования по функциональной генетике в психиатрии. Основной субстрат, связанный с психическими заболеваниями — мозг человека — доступен только *post mortem*. В то же время, из-за того, что психические заболевания являются уникальным фенотипом для человека как биологического вида, практически отсутствуют полностью адекватные модели таких болезней с использованием животных. В последнее время большие надежды возлагаются на использование клеточных моделей, несомненным преимуществом которых является получение достаточного количества материала, отбираемого у одного пациента, и возможность включения в исследование большого числа образцов. Для создания таких моделей используют клетки не нейронального генеза (дермальные фибробласты, трансформированные лимфоциты), однако очевидным ограничением в этом случае является происхождение этих клеток. Другой подход предусматривает создание моделей на основе эмбриональных стволовых клеток или индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPS). Обонятельный эпителий (olfactory mucosa) представляет собой нейрональную, доступную для получения ткань. Важной особенностью ткани является то, что она содержит стволовые клетки, которые в процессе культивирования дифференцируются в нейросферу, далее их можно культивировать *in vitro* для дифференцировки в различные типы нервных клеток, включая нейроны и глию. Преимущество этого подхода заключается в том, что нейрональные стволовые клетки и клетки мозга имеют общее эмбриональное происхождение, и являются единственным материалом такого рода, доступным для изучения *ex vivo* у взрослого человека. Поэтому обонятельный эпителий часто называют «окном в мозг». Поскольку обонятельный эпителий сохраняет регенеративный потенциал, культивирование этих клеток не является таким сложным, как получение нервных клеток из iPSC.

Несмотря на то, что в мировой литературе сообщается об исследованиях биологических механизмов психических болезней, выполненных с использованием обонятельного нейроэпителия, в России эта модель до сих пор не использовалась. Нами начаты исследования в этой области, которые предполагают использование нейрональной модели для выполнения двух задач, направленных на понимание функциональной роли генов в развитии шизофрении. Первая задача - изучение профилей метилирования генов, связанных с таким важным проявлением этого заболевания как когнитивный дефицит. Вторая задача посвящена исследованию удаленных регуляторных элементов в геноме человека, ассоциированных с генетической предрасположенностью к шизофрении, в том

числе установлению влияния конкретных полиморфизмов в найденных регуляторных элементах на экспрессию соответствующих генов.

Процесс создания нейрональной модели включает в себя несколько этапов, основополагающим из которых является координация работы нескольких команд специалистов: 1) врачи-психиатры, в задачу которых входит подбор больных шизофренией для исследования по разработанным критериям включения/исключения, разъяснение им целей исследования для подписания информированного согласия на участие, подготовка возможных участников (клиническое обследование, проведение предоперационных анализов); 2) врачи-отоларингологи, проводящие процедуру назальной биопсии с использованием современного эндоскопического оборудования; 3) клеточные биологи, осуществляющие культивирование первичных монослойных культур эксплантатов для образования нейросфер с последующим отбором и выращиванием для дифференциации их в нейроны. Работа каждой из команд сопряжена с рядом проблем (низкий процент больных, давших согласие на участие в исследовании, отказ на участие при подписанном согласии, количество материала, отобранного из носовой полости, успешность дифференцировки нейросфер в нейроны, которая по данным литературы варьирует от 10 до 90 %). В докладе будет проанализирован первый опыт получения нейрональных культур из обонятельного эпителия больных шизофренией и возможность создания банка таких культур для изучения функциональной генетики психических заболеваний.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №16-15-00056) и при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-29-02164.

**Гипреэкспрессия гена теломеразы (*TERT*) в сочетании с потерей экспрессии микроРНК-128А ассоциирована с неблагоприятным прогнозом у пациентов с нейробластомой**

*Друй А.Е.<sup>1,2\*</sup>, Цаур Г.А.<sup>2,3</sup>, Шориков Е.В.<sup>4</sup>, Зайчиков А.Н.<sup>3</sup>, Ольшанская Ю.В.<sup>1</sup>,  
Савельев Л.И.<sup>2</sup>, Фечина Л.Г.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

<sup>2</sup>ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ СО Областная детская клиническая больница №1, Екатеринбург, Россия

<sup>4</sup>ООО “ПЭТ-Технолоджи”, Екатеринбург, Россия

\*117198 Москва, ул. Саморы Машела, д.1, +74952876570 (доб.5427), [Dr-Druy@yandex.ru](mailto:Dr-Druy@yandex.ru)

*Ключевые слова: нейробластома, микроРНК, экспрессия генов*

**The overexpression of the telomerase gene (*TERT*) in combination with the loss of microRNA-128A expression is associated with an unfavorable prognosis in patients with neuroblastoma**

*Druy A.<sup>1,2\*</sup>, Tsaur G.<sup>2,3</sup>, Shorikov E.<sup>4</sup>, Zaychikov A.<sup>3</sup>, Olshanskaya Y.<sup>1</sup>, Fechina L.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Research Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russia

<sup>3</sup>Regional Children's Hospital #1, Yekaterinburg, Russia

<sup>4</sup>“PET-technology” Center of Nuclear Medicine, Yekaterinburg, Russia

*Key words: neuroblastoma, microRNA, gene expression*

**Введение:** В основе клинической гетерогенности нейробластомы лежат молекулярно-генетические свойства опухолевых клеток. Одним из неблагоприятных биологических маркеров является реаранжировка гена теломеразы (*TERT*), сопровождающаяся его гиперэкспрессией [1]. Прогностическое значение профиля экспрессии микро-РНК остается малоизученным. Целью настоящего исследования явилось определение прогностической значимости уровней экспрессии микро-РНК 128А (*miR128A*) и *TERT* в образцах первичной нейробластомы.

**Материалы и методы:** Нуклеиновые кислоты были выделены из нативной ткани опухоли и использованы в полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с обратной транскрипцией (для определения уровня экспрессии *miR128A* и *TERT*) и в множественной лигазно-зависимой амплификации зондов (MLPA, с целью выявления аномалий количества копий генов, проводимой в параллели с FISH). Соответствие уровня экспрессии *miR128A* и *TERT* с частотой неблагоприятных событий было установлено на основании ROC-анализа, а определенные пороговые уровни (ПУ) были применены для разделения групп пациентов в последующем расчете показателей пятилетней бессобытийной выживаемости (БСВ) и кумулятивной вероятности развития прогрессии или рецидива опухоли (CIR). Медиана времени наблюдения за пациентами составила 5,8 лет.

**Результаты:** ROC-анализ позволил выявить соответствие между гиперэкспрессией *TERT* и сниженной экспрессией *miR128A* с повышенным риском наступления неблагоприятного события ( $p=0,027$ , ПУ= $4,7 \times 10^{-3}$  и  $p=0,004$ , ПУ= $4,6 \times 10^{-2}$ ). БСВ в группе пациентов с нормализованной экспрессией гена *TERT* выше  $4,7 \times 10^{-3}$  (группа «*TERT*»)

составила  $0,66\pm 0,07$ ; у пациентов с экспрессией *miR128A* ниже  $4,6\times 10^{-2}$  (группа «*miR128A*») –  $0,64\pm 0,15$ ; при сочетании указанных aberrаций экспрессии генов (группа «*miR128A/TERT*») прогноз был наиболее неблагоприятным: БСВ –  $0,29\pm 0,11$ , тогда как больные, не имеющие данных маркеров, имели БСВ на уровне  $0,92\pm 0,06$ ;  $p<0,001$ . Аналогично, кумулятивная вероятность развития рецидива или прогрессии опухоли в группе «*TERT*» составила  $0,32\pm 0,07$ ; в группе «*miR128A*» –  $0,36\pm 0,15$ ; в группе «*miR128A/TERT*» –  $0,71\pm 0,11$ , а среди пациентов без экспрессионных аномалий риск развития рецидива был минимальным в исследуемой когорте:  $0,08\pm 0,06$ . Случаи нейробластомы с амплификацией гена *MYCN* имели тенденцию к аккумуляции в группах *TERT* и *miR128A/TERT* ( $p=0,061$ ), в то время как увеличение генетического материала 17q, делеции 9p и 14q наиболее часто выявлялись у пациентов, не имеющих аномалий экспрессии анализируемых генов ( $p=0,014$ ,  $0,043$  и  $0,017$ , соответственно). Амплификация *MYCN* и делеция 14q проявляли неблагоприятное прогностическое значение в группах, где частота их выявления преобладала ( $p<0,001$ ,  $p=0,022$ ). В результате, на основании экспрессионных и цитогенетических данных был предложен классификатор, направленный на разделение групп пациентов с различным прогнозом: пациенты с амплификацией *MYCN* (БСВ –  $0,25\pm 0,11$ ) имели наихудший прогноз, больные без амплификации *MYCN* разделялись на группы *miR128A/TERT* (БСВ –  $0,40\pm 0,15$ ), *miR128A* (БСВ –  $0,60\pm 0,15$ ) и *TERT* (БСВ –  $0,74\pm 0,08$ ). При отсутствии аномалий экспрессии пациенты разделялись в зависимости от наличия (БСВ –  $0,71\pm 0,17$ ) или отсутствия (БСВ –  $1,00$ ) делеции 14q,  $p<0,001$ .

**Заключение:** Уровни экспрессии *TERT* и *miR128A* коррелируют с показателями выживаемости пациентов с нейробластомой и в сочетании с сегментарными хромосомными aberrациями могут быть использованы для определения группы риска.

#### **Список литературы:**

*Peifer M, Hertwig F, Roels F. et al. Telomerase activation by genomic rearrangements in high-risk neuroblastoma. Nature 2015, 526(7575):700-704.*

**Изменение экспрессии гена рецептора кортиколиберина 2-го типа (crf-r2) в гиппокампе крыс в период ремиссии в условиях длительной алкоголизации**

*Ереско С.О.<sup>1</sup>, Айрапетов М.И.<sup>1,2</sup>, Бычков Е.Р.<sup>1,2</sup>, Русановский В.В., Русановский Г.В.*

<sup>1</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

E-mail: [interleukin1b@gmail.com](mailto:interleukin1b@gmail.com)

<sup>2</sup>ФГБВОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург

*Ключевые слова: кортиколиберин, рецепторы кортиколиберина, CRF-R2, гиппокамп, алкоголизм*

**Change in the expression of the corticoliberin 2 receptor gene (crf-r2) in the hippocampus of rats during remission in conditions of prolonged alcoholization**

*Eresko S.O.<sup>1</sup>, Ayrapetov M.I.<sup>1,2</sup>, Bychkov E.R.<sup>1,2</sup>, Rusanovskiy V.V., Rusanovskiy G.V.*

<sup>1</sup>Institute of Experimental medicine, St. Petersburg

E-mail: [interleukin1b@gmail.com](mailto:interleukin1b@gmail.com)

<sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University

*Key words: corticoliberin, receptors of corticoliberin, CRF-R2, hippocampus, alcoholism*

**Введение.** Длительная алкоголизация приводит к изменению экспрессии многих генов. Обнаружено, что в механизмы развития хронической алкогольной интоксикации вовлечены рецепторы кортиколиберина 2-го типа (CRF-R2). Известно, что CRF-R2 локализованы в гиппокампе. Вместе с тем, в доступной нам литературе не были найдены работы, посвященные изучению изменения экспрессии гена рецептора кортиколиберина 2-го типа (CRF-R2) в гиппокампе хронически алкоголизированных крыс в период ремиссии. Таким образом, учитывая выше изложенное, представляет интерес оценить характер изменений количества мРНК CRF-R2 в гиппокампе при абстинентном синдроме в эксперименте. Цель исследования - изучить изменение экспрессии гена CRF-R2 в гиппокампе крыс в период ремиссии на 1-ые и 7-ые сутки на фоне длительной алкоголизации.

**Материалы и методы.** В экспериментах с хронической алкоголизацией 42 крысы подвергли полунасильственной алкоголизации 15%-ным раствором этанола в качестве единственного источника жидкости в течение 6-ти месяцев при свободном доступе к брикетированному сухому корму. Крыс декапитировали на первые и седьмые сутки абстиненции. Мозг выделяли на холоде. Образцы необходимой структуры мозга немедленно

замораживали в жидком азоте и хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ . Уровень мРНК CRF-R2 в гиппокампе определяли методом обратной транскрипции и последующей полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени. Величину экспрессии гена CRF-R2 нормировали по уровню экспрессии гена глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы.

**Результаты и обсуждение.** Алкоголизм приводит к отрицательным последствиям для гиппокампа: снижается уровень белого вещества, число глиальных клеток, включая олигодендроциты, а также подавляется нейрогенез. В условиях алкоголизма пути, связанные с воспалением, гипоксией и стрессом организма активируются, а пути, которые играют роль в нейрогенезе и миелинизации нейронов, напротив, подавляются. Показано, что комбинаторный эффект стресса и алкоголя оказывает вредное воздействие на гиппокамп посредством запуска каскада реакций окислительного стресса. Результаты исследований показывают, что у крыс, подвергнутых алкоголизации этанолом, были обнаружены изменения памяти, сопровождающиеся ухудшением синаптической пластичности. Выявлено, что существуют гены, играющие роль в развитии алкоголизма, активность которых изменяется в гиппокампе при систематическом употреблении алкоголя. Так, существуют более 600 генов, активность которых различается между алкоголиками и группой контроля. К таким генам относятся: FKBP5, UGT8, переносчик мочевины (SLC14A1), транспортер цинка (SLC39A10), рецептор интерлейкина-1 первого типа (IL1R1), TXNIP, гены глюкокортикоидных рецепторов, гены рецепторов грелина, орексина, кортиколиберина (CRF-R1, CRF-R2).

Результаты, полученные в ходе проведенного нами исследования, свидетельствуют, что перевод хронически алкоголизованных крыс на водный режим имеет тенденцию к увеличению количества мРНК CRF-R2 на первый и седьмой день абстинентного периода по отношению к группе алкоголиков, что свидетельствует об активации стресс-системы в организме крыс в период ремиссии. Активация стресс-системы приводит к дисфункциям обмена нейромедиаторов в области гиппокампа, что влечет за собой тревожное состояние, агрессивность и когнитивные нарушения, способствуя уменьшению когнитивного контроля над употреблением алкоголя. Полученные результаты свидетельствуют о сложности механизмов развития ответных реакций в период абстиненции в условиях длительной алкоголизации.

**Выводы.** При длительной алкоголизации изменяется экспрессия рецепторов кортиколиберина 2-го типа в гиппокампе крыс в условиях отмены алкоголя на первые и седьмые сутки, что свидетельствует об активации стресс-системы в организме крыс. Активация стресс-системы приводит к дисфункциям обмена нейромедиаторов в области

гиппокампа, что может приводить к развитию тревожного состояния, агрессивности и когнитивных нарушений.

#### **Список литературы**

*Айранетов М.И., Ереско С.О.* Динамика изменений количества мРНК рецептора кортиколиберина второго типа в гиппокампе у хронически алкоголизированных крыс в условиях абстиненции. Журнал «Орбиталь», 2017, №1.

#### **Носительство дефектного аллеля T полиморфизма фолатного обмена MTHFR677C> T - фактор риска и неблагоприятного прогноза шизофрении**

*Жильева Т.В.\*, Благодравова А.С., Сергеева А.В.*

Нижегородская государственная медицинская академия

Минина и Пожарского пл., 10/1, Нижний Новгород, Российская Федерация, 603005

Тел.: +7 9043950489, e-mail: bizet@inbox.ru

*Ключевые слова: шизофрения, генетический полиморфизм MTHFR677C>T, дефицит фолатов*

#### **Defective T-allele carriage of folate metabolism polymorphism MTHFR677C> T - risk factor for schizophrenia and its adverse prognosis**

*Zhilyaeva TV \*, Blagonravova AS, Sergeeva A.V.*

Nizhny Novgorod State Medical Academy

Minina and Pozharskogo Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005

Tel.: +7 9043950489, e-mail: bizet@inbox.ru

*Keywords: schizophrenia, genetic polymorphism MTHFR 677C>T, folate deficiency*

**Введение:** Нарушения обмена фолатов и носительство ряда полиморфизмов в генах фолатного цикла среди больных шизофренией обнаруживаются чаще, чем в общей популяции [1-4]. Наиболее полно в связи с риском шизофрении к настоящему времени изучен полиморфизм метилентетрагидрофолатредуктазы - MTHFR677C>T. Риск шизофрении у носителей генотипа MTHFR677TT на 36% выше по сравнению с носителями дикого генотипа MTHFR677CC (Muntjewerff et al., 2006: N = 4 986). Географически генотипы MTHFR 677 C>T неравномерно распределены. В России аналогичные исследования не проводились, несмотря на высокую распространенность носителей дефицита фолатов среди населения (до 40%). Целью работы было изучение ассоциации полиморфизма

MTHFR677C>T с шизофренией у госпитализированных пациентов в популяции Европейской России в сравнении с контрольной группой здоровых доноров крови, а также изучение особенностей шизофрении у пациентов, имеющих дефектный аллель T MTHFR677C>T.

**Материал и методы:** 500 пациентов с диагнозом шизофрения; 499 здоровых доноров крови обследованы методом ПЦР-анализа венозной крови (возраст 18-65 лет, европеоидной расы, жители Нижегородской области). Проведен сравнительный анализ особенностей клиники и течения заболевания у носителей аллеля T (n=77) и генотипа MTHFR677CC (n=73) (по данным из амбулаторных карт). Часть пациентов обследована с помощью психодиагностических шкал: PANSS (n=52), SANS (n=64), личностного и социального функционирования (PSP, n=76), Калгари для оценки депрессии при шизофрении (CDSS, n=62) и прошли тестирование с помощью батареи когнитивных тестов (n=66). 118 пациентов обследованы на наличие синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (СНДСТ).

**Результаты:** Носительство аллеля T генетического полиморфизма MTHFR677C>T у больных шизофренией обнаруживается статистически значимо чаще, чем у здоровых доноров: 255/500 против 219/499 ( $p=0,0287$ ,  $\chi^2=4,79$ ; OR=1,33, 95%CI [1,037; 1,707]), независимо от пола и возраста. Носительство дефектного аллеля T у пациентов, госпитализированных в зимне-весенний период, встречается достоверно чаще, чем у пациентов, госпитализированных в летне-осенний период (56%, 150/270 против 46%, 103/223 соответственно,  $p=0,0476$ ,  $\chi^2=3,92$  с поправкой Йетса на непрерывность). Пациенты с носительством дефектного аллеля T в отличие от пациентов с нормальным генотипом CC имели достоверно более высокие суммарные баллы по шкалам негативных синдромов (31,4 против 24,4 баллов,  $p=0,035$ ) и общей психопатологии PANSS (57,0 против 46,0 баллов,  $p=0,0039$ ), SANS (88,75 против 73,3 баллов,  $p=0,042$ ), большую сумму баллов когнитивного кластера (28,7 против 22,2 баллов,  $p=0,014$ ) и кататонических симптомов PANSS (26,0 против 20,3 баллов,  $p=0,013$ ), меньший уровень личностного и социального функционирования по шкале PSP (37,2 баллов против 45,5,  $p=0,048$ ). Различия не связаны с полом и возрастом пациентов, длительностью течения заболевания, выраженностью депрессии (6,9 против 6,3 баллов по CDSS,  $p=0,62$ ). Когнитивные нарушения, выявленные с помощью батареи когнитивных тестов, более выражены у носителей дефектного аллеля, но статистически не значимо. Пациентов с носительством дефектного аллеля также отличает более частое начало заболевания по непрерывному типу: 59/76 против 41/68 случаев в группе сравнения ( $\chi^2=4,3$ ;  $p=0,038$ ), более частое наличие в преморбиде психопатологических расстройств и неврологических синдромов, специфических для детского возраста: 30/65

против 18/66 ( $\chi^2=4,25$ ;  $p=0,039$ ), бо́льшая вероятность наступления недееспособности при сопоставимом возрасте и длительности течения заболевания: 17/71 против 7/71 в группе сравнения ( $\chi^2=4,06$ ,  $p=0,0439$ ). СНДСТ чаще выявлялся у пациентов с носительством Т-аллеля (42/60 против 24/58;  $\chi^2=9,8$ ,  $p=0,0017$ ).

**Заключение:** Таким образом, носительство аллеля Т полиморфизма МТНFR677C>Т у больных шизофренией в российской популяции выявляется чаще, чем у здоровых доноров и ассоциировано с сезоном обострения заболевания, является предиктором развития ряда неблагоприятных характеристик заболевания; при носительстве аллеля Т чаще выявляется СНДСТ, а в детстве - психопатологические и неврологические синдромы, что может служить маркером нарушений обмена фолатов при первом психотическом эпизоде. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости персонифицированного подхода при изучении шизофрении и внедрении результатов исследований в клиническую практику.

#### **Список литературы:**

1. Allen NC *et al.* Nat Genet 2008, 40(7): 827–834.
2. Gilbody S *et al.* Am J Epidemiol 2007, 165 (1): 1-13.
3. Muntjewerff JW *et al.* Mol Psychiatry 2006, 11(2): 143-9.
4. Yadav U *et al.* Asian J Psychiatr 2016, 20: 41-51.

### **Хорея Гентингтона: молекулярная диагностика и возможности фармакотерапии ингибиторами VMAT2**

*Иванов М.В.<sup>1\*</sup>, Назаров В.Д.<sup>2</sup>, Хальчицкий С.Е.<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ Санкт-Петербургский Научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

\* ул. Бехтерева, 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 192019

Тел.: +7 9219306167, e-mail: profmikhailivanov@gmail.com

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

<sup>3</sup>ФГБУ Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера

*Ключевые слова: хорея Гентингтона, Нормокинезтин*

### **Chorea Huntington: molecular diagnostics and pharmacotherapy possibility by VMAT2 inhibitors**

*Ivanov M.V.<sup>1\*</sup>, Nazarov V.D.<sup>2</sup>, Khalchitsky S.E.<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup> St.Petersburg Psychoneurological Research Institute of V. Bekhterev, Russian Federation

\* Bekhterev str. 3, St. Petersburg, Russian Federation, 192019

Tel.: +7 9219306167, e-mail: profmikhailivanov@gmail.com

<sup>2</sup>1-st St. Petersburg Medical University of acad. I.P. Pavlov

<sup>3</sup>St. Petersburg Research Children's Orthopedic Institute of G. Turner

*Key words: Chorea Huntington, Normokinezin*

Хорея Гентингтона (ХГ) представляет собой наследственное аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, проявляющееся моторными нарушениями, снижением когнитивных способностей и психоэмоциональными отклонениями [1]. В основе патогенеза заболевания лежит патологическая экспансия тринуклеотидных CAG повторов в локусе 4p16.3 на 5'-конце 1-го экзона гена HTT, кодирующего белок гентингтин (ГЕНТ). Патологическая экспансия более 36 CAG-повторов приводит к образованию аномального белка ГЕНТ с удлинённым полиглутаминовым участком на N-конце молекулы и развитию ХГ [2].

Лабораторное подтверждение и определение уровня экспансии при ХГ является важным этапом не только дифференциального диагноза, но и прогнозирования течения заболевания и определения рисков для последующего поколения. В 1993 году Warner et al. предложил оригинальную методику определения количества CAG-повторов, Методология получила названия ПЦР тройных повторов (ПЦР-ТП) [3].

Для проведения ПЦР-ТП был использован «iCyclerThermalCycler» компании Bio-RAD (США). При использовании методики ПЦР-ТП продукты ПЦР, разделённые с помощью высокоточного капиллярного электрофореза, образуют характерную картину флуоресцентной «лестницы» с разницей между пиками в три нуклеотида [4]. Размеры пиков с наибольшей высотой являются размерами области CAG-повторов двух аллелей пациента. Количество CAG-повторов было рассчитано с помощью формулы:  $CAG_n = \text{Размер фрагмента} - 47 / 3$ .

Нами была продемонстрирована высокая внутрилабораторная воспроизводимость, при анализе в одной лаборатории одних и тех же положительных и отрицательных проб с полным повторением процедуры приготовления образцов и выполнения всех измерений в разных сериях. В группе пациентов с клинически подтверждённой ХГ у всех исследуемых была обнаружена хотя бы одна аллель с умеренной или выраженной экспансией. Количество повторов в мутантной аллели варьировало от 39 до 48.

Этиопатогенетическое лечение БГ не разработано. Медикаментозная терапия направлена на симптоматическую коррекцию двигательных нарушений, аффективных и психотических расстройств, нередко остающихся весьма резистентными к терапии.

Тетрабеназин - Единственный препарат, разработанный специально для нивелирования хореических гиперкинезов при БГ. Эффективен также в отношении tardивных дискинезий, вызванных типичными нейролептиками. Начальная доза - 25 мг/сут, с постепенным повышением дозы до 100 мг/сут. Препарат принимается 3 раза в день.

Тетрабеназин действует как ингибитор везикулярного переносчика моноаминов (VMAT2). VMAT2 — интегральный полипептический белок, который переносит моноамины из цитозоля клетки в синаптические пузырьки. Угнетение VMAT2 приводит к преждевременной метаболической деградации моноаминов; таким образом, их запасы в ЦНС истощаются.

В 2016 г. Тетрабеназин под торговым названием Нормокинезгин® зарегистрирован на территории Российской Федерации. Тетрабеназин (Нормокинезгин®), одобрен для лечения хореи, связанной с болезнью Гентингтона. В России дистрибуцией препарата занимается ЗАО «Фирма «ЕВРОСЕРВИС». ЗАО «Фирма ЕВРОСЕРВИС» - специализированный дистрибьютор на фармацевтическом рынке страны с 1996 года. Достигнув значительных успехов за годы своей деятельности, компания по праву стала одним из лидеров в области госпитальных продаж. ЗАО «Фирма ЕВРОСЕРВИС» имеет большой и успешный опыт по обеспечению федеральных и региональных тендеров.

#### **Список литературы**

1. *Bates G, et al*, eds. Huntington's Disease, 3rd edn. Oxford: Oxford University Press, 2002
2. *Langbehn DR., et al*. Am Med Genet Part B 2010, 153:397–408.
3. *Warner JP, et al*. Mol Cell Probes 1993, 7:235–239.
4. *Bean L, Bayrak-Toydemir P*. American College of Medical Genetics and Genomics Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories, 2014 edition: technical standards and guidelines for Huntington disease. Genet Med 2014, 16:e2.

**Биомаркеры и прогнозирование риска фибрилляции предсердий у пациентов с  
метаболическим синдромом**

*Ионин В.А.<sup>1</sup>, Заславская Е.Л.<sup>1</sup>, Ма И.<sup>1</sup>,*

*Баженова Е.А.<sup>1,2</sup>, Кацап А.А.<sup>1</sup>, Колесник О.С.<sup>1</sup>, Беляева О.Д.<sup>1,2</sup>, Баранова Е.И.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»  
Минздрава России, Санкт-Петербург

196128, Санкт-Петербург, ул. Варшавская, дом 19, корп. 5, квартира 463, 89213727684,  
ionin.v.a@gmail.com

*Ключевые слова: фиброз, галектин-3, альдостерон, фибрилляция предсердий,  
метаболический синдром*

**biomarkers and prediction risk of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome**

*Ionin V.A.<sup>1</sup>, Zaslavskaya E.L.<sup>1</sup>, Ma Y.<sup>1</sup>,*

*Bazhenova E.A.<sup>1,2</sup>, Katsap A.A.<sup>1</sup>, Kolesnik O.S.<sup>1</sup>, Belyaeva O.D.<sup>1,2</sup>, Baranova E.I.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

196128, St. Petersburg, Varshavskaya st., 19-5-463, 89213727684, ionin.v.a@gmail.com

*Key words: fibrosis, galectin-3, aldosterone, atrial fibrillation, metabolic syndrome*

**Введение:** Метаболический синдром (МС) увеличивает риск развития фибрилляции предсердий (ФП) [1,2]. Изучение предикторов развития данного нарушения ритма актуально для выявления группы риска среди пациентов с МС. Галектин-3 и альдостерон обладают профиброгенным действием, что может объяснять их потенциальную роль в развитии и прогрессировании ФП у пациентов с МС [3,4]. Цель исследования - определить уровни галектина-3 и альдостерона в сыворотке крови у пациентов с МС в сочетании с ФП. Оценить роль данных маркеров фиброза в развитии ремоделирования сердца и возникновении ФП.

**Материал и методы:** Обследовано 100 пациентов с МС (IDF, 2005), из них 50 больных с впервые зарегистрированной ФП. Группу контроля составили 50 практически здоровых людей без сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений. Уровни галектина-3 и альдостерона в сыворотке крови оценивались методом ИФА. Выполнена ЭхоКГ (GE Vivid 7). Статистический анализ выполнен с помощью SPSS 17.0.

**Результаты:** Уровень галектина-3 в сыворотке крови у больных с МС и ФП выше, чем у пациентов с МС без ФП и выше, чем у здоровых (0,72 [0,44;1,36], 0,44 [0,42;1,22] и 0,32 [0,28;0,42] нг/мл, соответственно;  $p < 0,01$ ). Уровень альдостерона в сыворотке крови у больных с МС и ФП выше, чем у пациентов с МС без ФП и выше, чем у здоровых (202,2±82,5, 150,3±72,2 и 98,4±51,8 нг/мл;  $p < 0,001$ ). Корреляционный анализ установил положительную связь галектина-3 и показателей, характеризующих ремоделирование предсердий: объем и индекс объема левого предсердия ( $r=0,447$  и  $r=0,389$ , соответственно;  $p < 0,001$ ), объем и индекса объем правого предсердия ( $r=0,367$  и  $r=0,289$ , соответственно;  $p < 0,001$ ). Также установлена прямая корреляция между уровнем альдостерона в сыворотке крови, объемом и индексом объема левого предсердия ( $r=0,367$  и  $r=0,324$ , соответственно;  $p < 0,001$ ). Выявлена положительная связь уровня альдостерона и галектина-3, определенных в сыворотке крови у всех обследованных ( $r=0,509$ ,  $p < 0,001$ ). Регрессионный анализ подтвердил влияние альдостерона на уровень галектина-3 в сыворотке крови ( $\beta=0,321$ ,  $p < 0,001$ ). По данным многофакторного биномиального регрессионного анализа установлено, что вероятность возникновения ФП у пациентов с МС увеличивают не только традиционные предикторы возникновения данной аритмии: объем левого предсердия (ОШ=1,07, 95% ДИ 1,05-1,1,  $p < 0,001$ ), объем правого предсердия (ОШ=1,06, 95% ДИ 1,04-1,1,  $p < 0,001$ ), окружность талии (ОШ=1,05, 95% ДИ 1,03-1,08,  $p < 0,001$ ), но и изучаемые профиброгенные факторы – альдостерон (ОШ=1,11, 95% ДИ 1,08-1,22,  $p < 0,001$ ) и галектин-3 (ОШ=1,27, 95% ДИ 1,02-1,6,  $p = 0,03$ ).

**Выводы/Заключение:** Уровни галектина-3 и альдостерона в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий выше, чем у пациентов с метаболическим синдромом без данного нарушения ритма. Данные маркеры фиброза ассоциированы с ремоделированием сердца и риском фибрилляции предсердий у больных с метаболическим синдромом. Галектин-3 и альдостерон, вероятно, являются предикторами возникновения и прогрессирования данной аритмии.

#### Список литературы

1. *Chamberlain AM, Agarwal SK, Ambrose M et al. Am Heart J* 2010, 159:159-164.
2. *Savelieva I, Camm J. Clin Cardiol* 2008, 31: 55–62.
3. *Ho JE et al. Am Heart J* 2014, 167:729-734.
4. *Weber KT, Gerling IC, Kiani MF et al. Curr DrugTarget* 2003, 4:505–516.

**Результаты проведения преимплантационного генетического тестирования методом aCGH у женщин старшего репродуктивного возраста с большим числом эмбрионов**

*Калугина А.С., Шлыкова С.А., Федорова Е.М.\**

Клиника «АВА-ПЕТЕР»

\* Невский пр., д. 22-24, лит. А, пом. 50-Н, Санкт-Петербург, Россия 191186

Тел.: +7-921-639-78-01, e-mail; fedorova-em@avaclinic.ru

*Ключевые слова: ПГТ, aCGH, перенос размороженного эмбриона, клиническая беременность*

**Results of PGT-A by aCGH for women of advanced maternal age with many embryos**

*Kalugina A.S., Shlykova S.A., Fedorova E.M.\**

*AVA-PETER Clinic*

Nevsky ave. 22-24A, office 50-N, St. Petersburg, Russian Federation 191186

*Key words: PGT-A, aCGH, thawed embryo transfer, clinical pregnancy*

**Введение:** У женщин старшего репродуктивного возраста (СРВ) доля анеуплоидных эмбрионов очень высока, поэтому возраст старше 40 лет является одним из показаний для проведения преимплантационного генетического тестирования (ПГТ) [1]. Однако из-за большой частоты анеуплоидных эмбрионов до 55% циклов ЭКО с использованием ПГТ у женщин СРВ заканчиваются отменой переноса [2]. Некоторые клиницисты предлагают другие подходы для таких пациентов – без проведения ПГТ переносить несколько эмбрионов на третий день развития или замораживать все эмбрионы на пятый день развития и переносить их по одному [3, 4]. Предполагается, что эти варианты позволяют исключить риск отбраковки эмбриона из-за возможной ошибки при ПГТ, а также минимизировать риск отмены переноса. Выбор оптимальной стратегии особенно сложен в случае, когда у пациентов СРВ несколько бластоцист «отличного» и «хорошего» качества.

Целью исследования был сравнительный анализ исходов циклов ЭКО с и без использования ПГТ у женщин СРВ, имеющих более 4 бластоцист 5-го дня, для определения максимально эффективной стратегии использования ВРТ для этой группы пациентов.

**Материал и методы:** Были проанализированы результаты циклов ЭКО у 565 женщин (25-46 лет), которым был перенесен один собственный размороженный эмбрион в период с конца 2012 до 1 января 2017 г. в клинике АВА-ПЕТЕР. 211 женщин выбрали использовать ПГТ методом aCGH. ПГТ на образцах трофэктодермы 1055 эмбрионов 5-го и 6-го дня развития был проведен в соответствии с инструкциями производителя (BlueGnome, Великобритания и Agilent, США). Мы сравнили реальную частоту наступления клинической

беременности с теоретическим ожидаемым шансом выбрать эуплоидный эмбрион для первого переноса. В качестве контрольной группы были выбраны 354 женщины, не использовавшие ПГТ. Для обеих групп были подсчитаны частоты клинической беременности и прерываний на раннем сроке после первого переноса эмбриона.

**Результаты:** Наши данные показывают, что при использовании ПГТ для женщин старше 40 лет с большим числом эмбрионов частота наступления беременности (ЧНБ) после первого переноса составляет 0,51 при теоретически ожидаемом шансе 0,21. У пациентов младше 35 лет ЧНБ после первого eSET составляет 0,52. При этом в контрольной группе (без ПГТ) ЧНБ для женщин старше 40 лет составляет 0,14 [5].

**Заключение:** Для женщин СРВ, имеющих много бластоцист «отличного» и «хорошего» качества, использование ПГТ на 24 хромосомы не только приводит к уменьшению частоты раннего прерывания беременности, но и резко увеличивает шанс на наступление беременности уже после первого переноса, по сравнению с теоретически ожидаемым, а также по сравнению с контрольной группой пациентов, не использовавших ПГТ. Таким образом, ПГТ и перенос одного эуплоидного эмбриона можно считать оптимальной стратегией для таких пациентов.

#### **Список литературы**

1. Harton G, Braude P, Lashwood A et al. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for organization of a PGD centre for PGD /preimplantation genetic screening. Hum Reprod 2010, 26:14-24.
2. Fedorova E, Shlykova S, Shunkina K et al. Outcomes of IVF cycles coupled with PGS by aCGH of embryos from donor and autologous oocytes, transferred after vitrification to women of advanced maternal age. Gynecol Endocrinol 2017, 33:737-740.
3. Mastenbroek S, Repping S. Preimplantation genetic screening: back to the future. Hum Reprod 2014, 29:1846–1850.
4. Gunnala V, Reichman D, Meyer L et al. Beyond the American Society for Reproductive Medicine transfer guidelines: how many cleavage-stage embryos are safe to transfer in women  $\geq 43$  years old? Fertil Steril 2014, 102:1626-1632.
5. Fedorova E, Shlykova S, Shunkina K et al. PGS is most beneficial for older women with many embryos. Hum Reprod 2017, 32(Suppl.1):i439.

**Гипотеза: низкая частота однородительской дисомии в потомстве носителей  
робертсоновских транслокаций объясняется полоспецифичной коррекцией трисомии**

*Ковалева Н.В.*

Академия Молекулярной Медицины

Мытнинская ул., 12/44, Санкт-Петербург 191144, Российская Федерация

*Ключевые слова: сбалансированные робертсоновские транслокации, однородительская дисомия, соотношение полов, коррекция трисомии*

**Sex-specific trisomy correction explains a low rate uniparental disomy in offspring of  
carriers of robertsonian translocations**

*Kovaleva N.V.*

Academy of Molecular Medicine

Mytniskaya str. 12/44, St. Petersburg 191144, Russian Federation

E-mail: [kovalevanv2007@yandex.ru](mailto:kovalevanv2007@yandex.ru)

*Key words: balanced robertsonian translocations, uniparental disomy, sex ratio, trisomy correction*

Проблема механизмов, частоты и методов диагностики однородительской дисомии (ОРД) волновала умы исследователей в течение последней декады XX века – первой декады XXI века. Затем массовый интерес к ней с течением времени заметно снизился, в том числе и потому, что в потомстве индивидов, теоретически имеющих высокую вероятность потомства с ОРД, она обнаруживалась с очень низкой частотой как у плодов, так и у абортусов. Применительно к робертсоновским транслокациям, частота коррекции трисомии, приводящая к однородительской дисомии, составляет не более 1 % [1]. Однако этот факт входит в противоречие с данными об очень высокой частоте хромосомных аномалий, подвергающихся коррекции, в предимплантационных эмбрионах [2, 3]. Снять это противоречие может предположение об особом механизме коррекции трисомии, приводящем к двуродительской дисомии: это потеря материнской хромосомы (и, следовательно, восстановление двуродительской дисомии) преимущественно в эмбрионах женского пола [4]. Применительно к робертсоновским транслокациям это означает утрату лишней хромосомы, не вовлеченной в транслокацию. В таком случае среди носителей сбалансированных перестроек должен наблюдаться избыток носителей женского пола, а среди носителей несбалансированной перестройки – избыток носителей мужского пола. Данные анализа соотношения полов у носителей сбалансированной транслокации с однородительской дисомией хромосомы 14 - (45,der(13;14),upd(14) - и у носителей

несбалансированной транслокации 46,der,+13,der(13;14) подтверждают это предположение: 12 из 16 пациентов со сбалансированной транслокацией были женского пола, в то время как из 18 носителей несбалансированной транслокации женский пол имели только двое (список публикаций этих случаев доступен по запросу).

Предпочтительная потеря материнской экстрахромосомы у носителей унаследованных несбалансированных робертсоновских транслокаций может объясняться «топографически»: в зиготе человека женский и мужской пронуклеусы обособлены, и в таком виде переходят в митотическое состояние. При наличии трисомии (которая наиболее часто имеет материнское происхождение), в митозе происходит конкуренция сайтов прикрепления нитей веретена. Известно, что большинство робертсоновских транслокаций имеют две центромеры [5], а дицентрическая структура имеет преимущества перед моноцентрической в этой конкуренции [6]. При постзиготических событиях коррекции трисомии, приводящих к мозаицизму по сбалансированной линии, предпочтительная потеря материнской экстрахромосомы, вероятно, отсутствует.

Полоспецифичной коррекцией унаследованной транслокационной трисомии можно частично или даже полностью объяснить феномен, обсуждаемый с конца шестидесятых годов прошлого столетия, а именно существенное отклонение от ожидаемого в соотношении сбалансированных и нормальных сегрегантов в потомстве женщин-носителей робертсоновских транслокаций [7, 8].

**Заключение:** помимо теоретической значимости предлагаемой гипотезы, учет очень разных вероятностей ОРД у носителей унаследованных транслокаций в зависимости от пола может иметь значение для пренатальной диагностики.

#### **Список литературы**

1. Shaffer LG. Prenat Diagn 2006, 26:303-307.
2. Barbash-Hazan S et al. Fertil. Steril 2009, 92:890-895.
3. Bazrgara M. et al. Stem Cells Dev 2013, 22:2449-2456.
4. Kovaleva NV. Am J Med Genet 2005, 136A:401-413.
5. Page SL, Shaffer LG. Chromosome Res 1998, 6:115-122.
6. Daniel A. Am J Med Genet 2002, 112:450-452.
7. Hamerton JL. In: Jacobs P.A., Price W.H., Law P., eds. Human population cytogenetics. Edinburgh, United Kingdom: Edinburgh University Press, 1970. p. 63-75.
8. De Villena FP-M, Sapienza C. Hum Genet 2001, 108:31-36.

**Сбалансированные гомологичные робертсоновские транслокации/изохромосомы:  
спектр, соотношение полов и репродуктивные риски носителей**

*Ковалева Н.В.*, Академия Молекулярной Медицины

Мытнинская ул., 12/44, Санкт-Петербург 191144, Российская Федерация

*Ключевые слова: гомологичные робертсоновские транслокации, изохромосомы акроцентрических хромосом, соотношение полов, бесплодие, невынашивание беременности, коррекция трисомии*

**Balanced homologous robertsonian translocations/isochromosomes: spectrum, sex ratio  
and reproductive risks**

*Kovaleva N.V.*, Academy of Molecular Medicine

Mytniskaya str. 12/44, St. Petersburg 191144, Russian Federation

E-mail: [kovalevanv2007@yandex.ru](mailto:kovalevanv2007@yandex.ru)

*Key words: homologous robertsonian translocations, isochromosomes of acrocentrics, sex ratio, infertility, habitual miscarriage, trisomy correction*

**Введение:** Механизмы образования сбалансированных гомологичных робертсоновских транслокаций/изохромосомы (ГТ) весьма разнообразны. Сингамия двух аномальных гамет, одна из которых несет ГТ, а другая является нуллисомной по этой же хромосоме приводит к так называемой «комплементации гамет». Может произойти коррекция исходной трисомии путем потери свободной хромосомы, при этом высока вероятность неполной коррекции (т.е. возникновение мозаицизма по трисомии, с варьирующим в зависимости от того, на какой стадии развития эмбриона произошла потеря, соотношением линий). В результате таких механизмов образования ГТ наблюдается однородительская дисомия, то есть обе гомологичные хромосомы, участвующие в перестройке, наследуются от одного родителя. Также ГТ может быть результатом постфертилизационного слияния гомологичных родительских хромосом (см. обзор [1]). Несмотря на чрезвычайную редкость их носителей в общей популяции, они составляют заметную часть среди робертсоновских транслокаций, обнаруживаемых у пациентов с привычным невынашиванием беременности [2].

**Материал и методы:** Мета-анализ всех доступных опубликованных случаев клинически здоровых носителей ГТ. Сравнительный анализ частоты носителей ГТ среди пар, страдающих бесплодием, и среди пар с привычным невынашиванием беременности, а также у пациентов с мужским фактором бесплодия.

**Результаты и обсуждение:** Выявлена неравномерность вовлечения акроцентриков в ГТ, которая может объясняться присутствием импринтированных генов на хромосомах 14 и 15, имеющих клинические проявления. Преобладание индивидов женского пола среди носителей ГТ хромосом 13, 14, 15, и 21: 4М/24Ж, 8М/11Ж, 4М/12Ж и 5М/15Ж может объясняться полоспецифичной нестабильностью перичентромерных районов [3]. Однако среди носителей ГТ хромосомы 22 обнаружено превалирование индивидов мужского пола (15М/9Ж), что свидетельствует об особых «обстоятельствах» образования этих перестроек. К сожалению, данные генотипирования ГТ весьма скудны, что не позволяет сделать заключение о механизмах формирования этой перестройки, определяющих различия в соотношении полов. Женщины – носители ГТ, как правило, фертильны, но страдают невынашиванием из-за продукции исключительно аномальных гамет. Для пациентов мужского пола показаны различия в частоте носителей ГТ между партнерами женщин с привычным невынашиванием (1:2759) и пациентами, страдающих бесплодием (1:8423). Следовательно, большая часть носителей ГТ мужского пола не имеет нарушений сперматогенеза и способны к зачатию, видимо, благодаря мейотической конъюгации длинных плеч ГТ [4]. Возможно, тяжелые нарушения сперматогенеза у части носителей ГТ объясняются наличием в гонадах трисомной линии в результате неполной коррекции исходной трисомии.

Прогноз потомства для носителей ГТ весьма пессимистичен. Но, учитывая не нулевой шанс наличия у них гонадного мозаицизма по нормальной линии и стремление иметь собственное потомство, можно рекомендовать им молекулярно-цитогенетическое обследование [5].

**Заключение:** Полученные данные свидетельствуют о необходимости изучения происхождения перестройки в каждом выявленном случае, как для расширения представлений о механизмах и способствующих факторах, так и в целях оказания возможной помощи пациентам с нарушениями репродукции

#### **Список литературы**

1. Kovaleva NV, Shaffer LG. Am J Med Genet 2003, 121A:180-187.
2. Ковалева НВ. Генетика 2018, 54, в печати.
3. Kovaleva NV. Am J Med Genet 2005, 136A:401-413.
4. Hulten M, Lindsten J. In Jacobs P.A., Price W., Law P. (eds): "Human population cytogenetics" Edinburgh: Edinburgh Univ. Press. 1970. P. 23-61.
5. Kovaleva NV. Am J Med Genet 2007, 143A :2843-2850.

**Пренатальная диагностика сегментного мозаицизма: более благоприятный прогноз для носителей мужского пола**

*Kovaleva H.B.<sup>1</sup>, Cotter P.D.<sup>2,3</sup>*

<sup>1</sup>Академия Молекулярной Медицины

<sup>1</sup>Мытнинская ул., 12/44, Санкт-Петербург 191144, Российская Федерация

<sup>2</sup>University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA

<sup>3</sup>ResearchDx Inc., Irvine, CA, USA

*Ключевые слова: сегментный мозаицизм, пренатальная диагностика, спонтанные аборт, соотношение полов*

**Prenatal diagnosis of segmental mosaicism: better prognosis for male carriers**

*Kovaleva N.V.<sup>1</sup>, Cotter P.D.<sup>2,3</sup>*

Academy of Molecular Medicine

<sup>1</sup>Mytniskaya str. 12/44, St. Petersburg 191144, Russian Federation

E-mail: [kovalevanv2007@yandex.ru](mailto:kovalevanv2007@yandex.ru)

<sup>2</sup>University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA

<sup>3</sup>ResearchDx Inc., Irvine, CA, USA

*Key words: segmental mosaicism, prenatal diagnosis, spontaneous abortions, sex ratio*

**Введение:** В предимплантационных эмбрионах мозаицизм по широкому спектру хромосомных аномалий, в том числе сегментный мозаицизм, обнаруживается достаточно часто [1]. Однако он очень редко диагностируется в других группах пациентов, направленных на цитогенетическую и молекулярно-генетическую диагностику [2-4], либо из-за гибели аномальных эмбрионов, либо в результате элиминации аномальной линии клеток. В настоящее время эти механизмы недостаточно изучены. Предыдущие исследования выявили значительное преобладание индивидов женского пола как среди бессимптомных носителей мозаицизма по несбалансированным структурным перестройкам, так и у носителей с манифестацией хромосомного дисбаланса [4, 5]. Для объяснения этого явления предложены три механизма: высокий уровень нестабильности в ранних эмбрионах женского пола, селекция против аномальных клеток в эмбрионах мужского пола, и высокая внутриутробная смертность носителей мозаицизма мужского пола. С целью исследования этой проблемы были поставлены следующие задачи: (i) анализ исходов

беременности плодом с сегментным мозаицизмом, (ii) анализ соотношения полов в зависимости от исхода беременности и типа сегментного мозаицизма, (iii) анализ соотношения полов в спонтанных абортусах.

**Материал и методы:** 121 опубликованный случаи мозаицизма нормальная линия/перестройка (N/Rea), идентифицированные цитогенетическими и/или молекулярно-цитогенетическими методами, с известным полом носителей. Данные проанализированы стандартными статистическими методами.

**Результаты:** Беременности плодами с несбалансированными перестройками имели благоприятный исход в 28 случаях и неблагоприятный - в 38 случаях. Высокая доля аномальных клеток (> 50%) обнаружена у 58% носителей несбалансированных перестроек с неблагоприятным исходом и у 25% носителей с нормальным исходом, различие статистически значимо при  $p=0.014$ . Среди носителей несбалансированной перестройки с неблагоприятным исходом было больше индивидов женского пола (15M/23F), также явное преобладание носителей женского пола было обнаружено среди спонтанных абортусов с мозаицизмом по несбалансированным перестройкам (7M/23F). Среди нормально развивающихся плодов обнаружено заметное преобладания носителей мужского пола (18M/10F), различие с объединенной группой носителей с неблагоприятным исходом (22M/46Ж) статистически значимо при  $p=0.0079$ .

**Заключение:** Полученные данные позволяют предполагать, что в эмбрионах мужского пола селекция против аномальных клеток происходит эффективнее, чем в эмбрионах женского пола. Для подтверждения этого прогностически важного механизма требуются дальнейшие исследования в группах носителей сегментного мозаицизма, выявленных на разных стадиях эмбрионального развития.

### **Список литературы**

1. Lai H-H et al. Identification of mosaic and segmental aneuploidies by next-generation sequencing in preimplantation genetic screening can improve clinical outcomes compared to array-comparative genomic hybridization. *Mol Cytogenet* 2017, 10:14.
2. Hsu LY et al. Incidence and significance of chromosome mosaicism involving an autosomal structural abnormality diagnosed prenatally through amniocentesis: a collaborative study. *Prenat Diagn* 1996,16:1-28.
3. Kleczkowska A et al. On the variable effect of mosaic/balanced chromosomal rearrangements in man. *J Med Genet* 1990, 27: 505-507.

4. Kovaleva NV, Cotter PD. Somatic/gonadal mosaicism for structural autosomal rearrangements: Female predominance among carriers of gonadal mosaicism for unbalanced rearrangements. *Mol Cytogenet* 2016, 9:8.
5. Kovaleva NV, Cotter PD. Mosaicism for structural non-centromeric autosomal rearrangements in disease-defined carriers: sex differences in the rearrangements profile and maternal age distributions. *Mol Cytogenet* 2017, 10:18.

#### **Активность изоформ бутирилхолинэстеразы при аутоиммунных патологиях**

*Козлова Д.И.<sup>1,2</sup>, Попов А.В.<sup>1,3\*</sup>*

<sup>1</sup> ООО «Научно-производственная фирма «АБРИС+», Российская Федерация

\* Цветочная ул., 16, лит. М, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 196084

Тел.: +7 911150-47-82, e-mail: popovsh@yandex.ru

<sup>2</sup> Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,  
Российская Федерация

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный Технологический Институт (технический университет), Российская Федерация

*Ключевые слова: бутирилхолинэстераза, аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, плазма крови, биомаркер*

#### **Butyrylcholinesterase isoforms as a biomarker of autoimmune diseases**

*Kozlova D.I.<sup>1,2</sup>, Popov A.V.<sup>1,3\*</sup>*

<sup>1</sup> Ltd. «Scientific and Production Company «ABRIS+», Russian Federation

\* Tsvetochnaya str., 16, lit. M, St. Petersburg, Russian Federation, 196084

Tel.: +7 911150-47-82, e-mail: popovsh@yandex.ru

<sup>2</sup> Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of Russian Academy of Sciences, Russian Federation

<sup>3</sup> Saint Petersburg State Technological Institute (Technical University), Russian Federation

*Key words: butyrylcholinesterase, autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, autoimmune thyroiditis, diabetes mellitus, blood plasma, biomarker*

**Введение:** Аутоиммунные заболевания (АЗ) – это разнородный по клиническим симптомам класс заболеваний. Ранее нами было показано, что уровень активности бутирилхолинэстеразы (БуХЭ) плазмы крови повышается у пациентов с различными АЗ [1].

Из данных литературы известно, что кроме типичной формы БуХЭ, устойчивой к ингибированию тизанидином, существует также атипичная форма, устойчивая к хлориду суксаметония, и минорные изоформы, сохраняющие активность в присутствии обоих указанных ингибиторов [2]. Целью данной работы было определение активности тех изоформ БуХЭ, которые обуславливают повышение общей активности данного фермента при таких аутоиммунных патологиях, как ревматоидный артрит и аутоиммунный тиреоидит.

**Материал и методы:** В исследовании приняли участие пациенты следующих групп: без аутоиммунных нарушений (КГ; n=11); с ревматоидным артритом (РА; n=7) и с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ; n=7). Все пациенты или их представители дали информированное согласие на участие в исследовании. Для выделения плазмы образцы крови, забранные в вакуумные пробирки с напылением литий-гепарина, центрифугировали при 20000g в течение 15 минут при 20°C. Пробы нормировали по белку с использованием метода М.М. Брэдфорд [3]. Измерение активности форм БуХЭ проводилось модифицированным методом Элмана [4] в сочетании с ингибиторным анализом в присутствии суксаметония хлорида и тизанидина. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы Microsoft Office Excel 2010 с надстройками для проведения дисперсионного анализа ANOVA. Результаты представлены в виде среднего значения ± ошибка среднего. Статистическая значимость различий оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента, и различия считались значимыми при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты:** Результаты нашего исследования продемонстрировали, что при ингибировании БуХЭ тизанидином активность типичной формы у пациентов группы РА ( $608 \pm 26$  пмоль субстрата/мг/мин) примерно в полтора раза выше, чем у КГ ( $435 \pm 35$ ), тогда как активность данной изоформы у пациентов с АИТ ( $443 \pm 41$ ) оставалась неизменной. В присутствии хлорида суксаметония активность атипичной формы повышалась относительно КГ ( $127 \pm 8$ ) и для РА ( $211 \pm 10$ ), и для АИТ ( $208 \pm 8$ ) также почти в полтора раза. Что касается минорных форм БуХЭ, устойчивых к обоим ингибиторам, то для группы РА ( $100 \pm 5$ ) наблюдалось примерно двукратное снижение их активности относительно КГ ( $222 \pm 11$ ), тогда как в группе АИТ ( $304 \pm 13$ ) продемонстрировано увеличение почти в полтора раза. Это свидетельствует о том, что изменение общей активности БуХЭ при ревматоидном артрите и аутоиммунном тиреоидите происходит за счет различных изоформ данного фермента.

**Выводы:** На основании результатов нашего исследования можно сделать вывод, что максимальный вклад в увеличение общей активности БуХЭ плазмы крови при аутоиммунных патологиях вносят типичная изоформа и минорные формы, устойчивые к ингибированию в присутствии тизанидина и суксаметония хлорида.

**Благодарности:** Авторы выражают благодарность ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской Академии Наук» и ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ за предоставленные образцы биоматериала пациентов. Работа выполнена исключительно за счет средств ООО «НПФ «АБРИС+».

#### **Список литературы**

1. Козлова ДИ, Попов АВ. Бутирилхолинэстераза как потенциальный биомаркер аутоиммунных заболеваний. Acta Naturae 2017, спецвыпуск: 74.
2. Lockridge O. Review of human butyrylcholinesterase structure, function, genetic variants, history of use in the clinic, and potential therapeutic uses. Pharmacology and Therapeutics 2015, 148:34-46.
3. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Analytical Biochemistry 1976, 72: 248-254.
4. Ellman GL, Courtney KD, Andreas VJ, Featherstone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. Biochem Pharmacol 1961, 7:88-95.

#### **Интерлейкин-6, 14-3-3-η, кальпротектин и бутирилхолинэстераза как наиболее перспективные биомаркеры для создания комплексной тест-системы диагностики ревматоидного артрита**

*Козлова Д.И.<sup>1,2\*</sup>, Попов А.В.<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup> ООО «Научно-производственная фирма «АБРИС+»

\* Цветочная ул., 16, лит. М, Санкт-Петербург, Российская Федерация 196084

Тел.: +7(911)8205979, e-mail: KozlovaDI@abrisplus.ru

<sup>2</sup> Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)

*Ключевые слова: интерлейкин-6, 14-3-3-η, кальпротектин, бутирилхолинэстераза, моноциты, активность, экспрессия, ревматоидный артрит, биомаркеры*

#### **Interleukin-6, 14-3-3-η, calprotectin and butyrylcholinesterase as the most promising biomarkers for the rheumatoid arthritis diagnosis complex test system development**

*Kozlova DI.<sup>1,2\*</sup>, Popov A.V.<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup> Ltd. "Scientific and Production Firm" ABRIS + ", Russian Federation

\* Tsvetoch'naya st., 16, lit. M, St. Petersburg, Russian Federation, 196084

Tel.: +7 (911) 8205979, e-mail: [KozlovaDI@abrisplus.ru](mailto:KozlovaDI@abrisplus.ru)

<sup>2</sup> Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of Russian Academy of Sciences (IEPB RAS), Russian Federation

<sup>3</sup> St. Petersburg State Technological Institute (technical university), Russian Federation

*Key words: interleukin-6, 14-3-3-η, calprotectin, butyrylcholinesterase, monocytes, activity, expression, rheumatoid arthritis, biomarkers*

**Введение:** Данная работа является частью продолжающегося комплексного исследования по поиску биомаркеров ранней точной диагностики такого системного аутоиммунного заболевания, как ревматоидный артрит (РА), симптоматика которого на ранних стадиях схожа с таковой у неаутоиммунных патологий. Наиболее перспективными биомаркерами для ранней диагностики РА признаны интерлейкин-6, кальпротектин и 14-3-3η. Кроме того, нами продемонстрировано, что активность форм бутирилхолинэстеразы (БуХЭ) у пациентов с РА также может иметь большое диагностическое значение. Целью данного исследования является поиск связи изменений содержания интерлейкина-6, кальпротектина, 14-3-3η, а также активности форм бутирилхолинэстеразы плазмы крови при ревматоидном артрите для последующего создания высокоэффективной скрининговой тест-системы.

**Материал и методы:** В исследовании приняли участие следующие группы пациентов: без аутоиммунных нарушений и нарушений опорно-двигательного аппарата (КГ; n=17); с диагнозом РА длительностью более 5 лет (РА; n=15), а также с подтвержденным диагнозом остеоартрита (ОА; n=10). Пациенты или их представители дали информированное согласие на участие в исследовании. Для выделения плазмы образцы крови, забранные в вакуумные пробирки с напылением литий-гепарина, центрифугировали при 2000g в течение 15 минут при 20°C. Из тех же образцов методом седиментации в одноступенчатом градиенте плотности фиколл-урографин [1] проводили выделение моноцитов, которые затем культивировали согласно стандартным методическим подходам [2]. Полученную плазму и моноциты используют для определения содержания интерлейкина-6, кальпротектина, белка 14-3-3η методом Western-блоттинга. Параллельно во всех образцах плазмы крови проводили определение активности форм БуХЭ методом Элмана [3] в сочетании с ингибиторным анализом. Статистический анализ данных проводился в программе Microsoft Office Excel 2010.

**Результаты:** Полученные данные показали, что при диагностированном РА наибольшую активность имеет типичная форма БУХЭ ( $610 \pm 19$  пмоль субстрата/мг/мин), при РС наиболее активны ее минорные формы ( $312 \pm 11$ ), тогда как группа пациентов с ОА по данному параметру практически не отличается от КГ, где он составил  $455 \pm 41$  и  $222 \pm 8$  для атипичной и минорных форм, соответственно. Предварительные результаты исследования выявили, что при РА в плазме крови увеличивается содержание кальпротектина до  $1,9 \pm 0,8$  мкг/мл по сравнению с КГ ( $0,6 \pm 0,2$  мкг/мл), белка 14-3-3 $\eta$  ( $\geq 56$ ) и интерлейкина-6 приблизительно до  $66,3$  нг/мл, по сравнению с КГ (около  $12,1$  нг/мл), тогда как ОА по их содержанию статистически значимо не отличался от КГ.

**Заключение:** Совокупность изменений всех исследуемых нами биомаркеров позволяет наиболее точно диагностировать ревматоидный артрит, а также полученные данные могут быть положены в основу разработки высокоэффективной тест-системы ранней и точной диагностики ревматоидного артрита.

#### **Список литературы:**

1. Lund P, Joø GB, Westvik AB, Ovstebø R, Kierulf P. Isolation of monocytes from whole blood by density gradient centrifugation and counter-current elutriation followed by cryopreservation: six years' experience. Scand J Clin Lab Invest 2000. 60:357-365.
2. Kadoi K. An in vitro monocyte culture method and establishment of a human monocytic cell line (K63). Vet Ital 2011, 47:139-146.
3. Ellman GL, Courtney KD, Andreas J, Featherstone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. Bioche. Pharmacol 1961, 7:88-95.

#### **Изучение полиморфизма гена трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (*tgf- $\beta 1$* ) и риска фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом**

*Ма И<sup>1</sup>., Ионин В.А.<sup>1</sup>, Улитина А.С.<sup>1</sup>, Заславская Е.Л.<sup>1</sup>, Пчелина С.Н.<sup>1</sup>,  
Баженова Е.А.<sup>1,2</sup>, Колесник О.С., Кацан А.А., Беляева О.Д.<sup>1,2</sup>,  
Беркович О.А.<sup>1,2</sup>, Баранова Е.И.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург  
E-mail: ionin.v.a@gmail.com

*Ключевые слова: трансформирующий фактор роста бета 1, фибрилляция предсердий, метаболический синдром*

**Polymorphism of the gene transforming growth factor  $\beta$  1 (*TGF- $\beta$ 1*) and the risk of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome**

*Ma Y.<sup>1</sup>, Ionin V.A.<sup>1</sup>, Ulitina A.S.<sup>1</sup>, Zaslavskaya E.L.<sup>1</sup>, Pchelina S.N.<sup>1</sup>, Bazhenova E.A.<sup>1,2</sup>, Kolesnik O.S., Katsap A.A., Belyaeva O.D.<sup>1,2</sup>, Berkovich O.A.<sup>1,2</sup>, Baranova E.I.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

E-mail: ionin.v.a@gmail.com

*Key words: transforming growth factor beta 1, atrial fibrillation, metabolic syndrome*

**Введение:** Метаболический синдром (МС) увеличивает риск развития фибрилляции предсердий (ФП) [1]. Вероятность возникновения фибрилляции предсердий увеличивается при наличии фиброза и ремоделирования предсердий [2]. Трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1 – индуктор фиброза миокарда, повышение экспрессии которого приводит к развитию фиброза преимущественно в предсердиях [3]. Целью данного исследования стало - изучить распределение CC, CG и GG генотипов C(-915)G полиморфизма гена *TGF- $\beta$ 1* у пациентов с МС в сочетании с ФП.

**Материал и методы:** Обследованы 424 человека (156 мужчин и 268 женщин, средний возраст  $47,8 \pm 11,0$  лет), из которых 198 пациентов имели МС, в том числе 103 пациента с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. Группу контроля составили 226 практически здоровых обследованных без сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений. Геномную ДНК выделяли из цельной венозной крови. Аллельные варианты выявляли путем ПЦР с последующим рестрикционным анализом с использованием эндонуклеазы *VglI*. Статистический анализ выполнен с помощью SPSS 17.0.

**Результаты:** Носительство G аллеля в группе МС с ФП обнаруживалось чаще, чем у пациентов с МС без ФП (98,5% и 93,2%,  $p = 0,014$ ) и чаще, чем в контроле (98,5% и 93,1%,  $p = 0,007$ ). Носительство G аллеля гена *TGF- $\beta$ 1* повышало вероятность ФП у пациентов с МС (OR=4,97, 95%CI 1,39-17,72,  $p = 0,014$ ). Различия в носительстве G аллеля в группе пациентов с МС без ФП и у здоровых не выявлено ( $p=0,994$ ).

Носительство GG генотипа C(-915)G гена *TGF- $\beta$ 1* у пациентов с МС и ФП встречалось чаще, чем у пациентов с МС без ФП (97,1% и 86,3%,  $p=0,012$ ) и чаще, чем у здоровых (97,1% и 87,2%,  $p = 0,009$ ). Носительство GG генотипа повышало вероятность ФП

у пациентов с MC (OR=5,28, 95%CI 1,46-19,18,  $p = 0,012$ ). Различия в носительстве GG генотипа C(-915)G гена *TGF-β1* у пациентов с MC без ФП и у здоровых не было установлено ( $p=0,836$ ).

**Выводы/Заключение:** В исследовании впервые установлена ассоциация GG генотипа C(-915)G и G аллеля гена *TGF-β1* с вероятностью фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом. Мы предполагаем, что повышение экспрессии генов *TGF-β1* является причиной гетерогенности проводимости предсердий и способствует возникновению данной аритмии у пациентов с метаболическим синдромом.

#### **Список литературы**

1. Chamberlain AM, Agarwal SK, Ambrose M. et al. 2010. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am. Heart J.,\_159(5): 159-164.
2. Savelieva I, Camm J. 2008. Update on atrial fibrillation: part I. Clin. Cardiol., 31(2): 55–62.
3. Lijnen P, Petrov V. 2002. Transforming growth factor-beta1-induced collagen production in cultures of cardiac fibroblasts is the result of the appearance of myofibroblasts. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 24: 333-344.

#### **Результаты оперативного лечения ортопедических нарушений при несовершенном остеогенезе у детей и взрослых. Ошибки и осложнения**

*Мингазов Э.Р., Попков Д.А.*

ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» МЗ РФ

ул. Ульяновой 6, г. Курган, Российская Федерация

Тел.: +79125778481, e-mail: edikmed@mail.ru

*Ключевые слова: несовершенный остеогенез, соединительная ткань, хирургическая коррекция деформаций, интрамедуллярное эластичное трансфизарное армирование, остеointеграция*

#### **Results of surgical treatment of orthopedic disorders in imperfect osteogenesis in children and adults. Errors and complications**

*Mingazov E.R., Popkov D.A.,*

FSBI Russian Ilizarov Scientific Center “Restorative Traumatology and Orthopaedics” of Russian

Ministry of Health

Ulyanova 6, Kurgan, Russian Federation

Tel.: +79125778481, e-mail: edikmed@mail.ru

*Keywords: osteogenesis imperfecta, connective tissue, surgical deformity correction, transphyseal elastic intramedullary reinforcement, osseointegration*

**Введение.** Частота несовершенного остеогенеза (НО) составляет 1/10000 до 1/20000 новорожденных [1, 2]. Наиболее частыми показаниями к оперативному хирургическому вмешательству являются ортопедические осложнения, практически постоянно наблюдаемые у пациентов с тяжелыми формами этого заболевания (III и IV типы по Sillence [1]. Синдром несовершенного остеогенеза, характеризующийся полиморфизмом клинических проявлений, при легком течении долгое время не диагностируется и становится очевидным только после того, как симптомы обнаруживаются у детей и внуков этих пациентов. Ведение пациентов с данной нозологией требует многокомпонентного подхода. На современном этапе развития медицины использование интрамедуллярных телескопических конструкций у детей или интрамедуллярного остеосинтеза у взрослых является основным способом остеосинтеза при коррекции ортопедической патологии конечностей у пациентов с НО [3]. Результаты применения хирургического лечения таких осложнений НО должны быть оценены не только с точки зрения достигнутого результата. Исследование частоты и тяжести неблагоприятных явлений, возникших в послеоперационном периоде, их лечение и исходы также требуют анализа в равной степени, как и проявление осложнений собственно заболевания НО.

**Целью работы** явилось исследование встретившихся осложнений хирургического ортопедического лечения, а также возникших ортопедических осложнений НО в процессе реконструктивного лечения.

**Материал и методы:** В данное исследование включены 43 пациента в возрасте от 2 лет 9 месяцев до 46 лет (14,4±9,74 лет). Клинико-рентгенологическая форма несовершенного остеогенеза III типа обнаружена у 14 пациентов, IV типа – у 29. Период наблюдения за пациентами от 6 месяцев до 4 лет.

**Результаты:** Запланированная коррекция деформаций достигнута во всех случаях. Консолидация на уровне остеотомии наступала, в среднем, через 26,2±7,8 дня (от 3 до 12 недель) после операции. Двадцать четыре осложнения отмечены у 8 больных (в 33 % случаев). Для коррекции возникших проблем 23 дополнительных вмешательства были выполнены 20 пациентам, то есть, в среднем, в 83 % случаев потребовались незапланированные операции. Вертикализация с опорой на нижние конечности с использованием вспомогательных средств или без них была достигнута в 22 из 24 случаев (92 %). Способности пациентов к передвижению, оцененные по шкале Gillette, повысились в

21 из 24 случаев (87,5 %). Улучшение условий ухода за пациентом, повышение способностей к самообслуживанию, увеличение социальной активности отмечено во всех случаях.

**Заключение:** Среди всех методик коррекции деформаций нижних конечностей у детей и взрослых с тяжелыми формами несовершенного остеогенеза, вошедших в данное исследование, комбинированная методика, основанная на одномоментной многоуровневой коррекции деформаций с сочетанием интрамедуллярного эластичного остеосинтеза и внешней фиксации, является наиболее эффективной с точки зрения снижения риска осложнений, связанных с хирургическим лечением и остеосинтезом, а также возникновением осложнений несовершенного остеогенеза.

#### **Список литературы**

1. Sillence D et al. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet 1979, 16:101-116.
2. Cheung MS et al. Osteogenesis imperfecta: update on presentation and management. Rev Endocr Metab Disord 2008, 9:153-160.
3. Montpetit K, Palomo T, Glorieux FH, Fassier F, Rauch F. Multidisciplinary treatment of severe osteogenesis imperfecta: functional outcomes at skeletal maturity. Arch Phys Med Rehabil 2015, 96:1834-1839.

#### **Генетические аспекты задержки развития и нарушения интеллектуальных функций**

*Назаров В.Д.<sup>1</sup>, Латин С.В.<sup>1</sup>, Хальчицкий С.Е.<sup>2</sup>, Мамаева Е.А.<sup>3</sup>, Гузева В.И.<sup>4</sup>*

«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ КФ

Льва Толстого 6-8, 197022, Санкт-Петербург, e-mail: [nazarov19932@mail.ru](mailto:nazarov19932@mail.ru)

<sup>2</sup>Научно-исследовательский детский ортопедический институт имени Г.И. Турнера

<sup>3</sup>НИЛ физиологии и патологии новорожденных

<sup>4</sup>СПб государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ

*Ключевые слова: отставание развития, микроделеции, микродупликации, анеуплоидия, синдром ломкой X-хромосомы*

#### **Genetic aspects of developmental delay and cognitive disability**

*Nazarov V.D.<sup>1</sup>, Lapin S.V.<sup>1</sup>, Khalchitsky S.E.<sup>2</sup>, Mamaeva E.A.<sup>3</sup>, Guzeva V.I.<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Lev Tolstoy str., 6-8, St. Petersburg, Russia, 197022, E-mail: [nazarov19932@mail.ru](mailto:nazarov19932@mail.ru)

<sup>2</sup>The Turner Scientific and Research Institute for Childrens Orthopedics

<sup>3</sup>Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

<sup>4</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical Academy

*Key words: cognitive disability, segmental aneuploidy, aneuploidy, fragile X-syndrome*

Распространенность задержки развития (ЗР) и нарушения интеллектуальных функций (НИФ) составляют в популяции 1-4%, что делает их значимой социальных проблем современного общества. Так, НИФ характеризуется значительным снижением когнитивных функций (IQ <70 баллов), а также нарушением двух или более адаптивных характеристик. Оценка уровня IQ невозможна у детей в возрасте до 5 лет, поэтому для пациентов этого возраста используется понятие ЗР. В соответствии с определением, общая ЗР характеризуется значительной задержкой достижения основных этапов психического и физического развития в двух или более областях: когниция, речь, моторные навыки, социальная адаптивность. В случаях отставания в развитии только в одной из перечисленных областей, ЗР подразделяется на отставание когнитивного развития, отставание речевого развития, отставание моторного развития. В 40-60% случаев ЗР и НИФ являются симптомами широкого спектра генетических заболеваний. Генетическое подтверждение нозологий, ведущих к ЗР и НИФ, является одним из основных этапов работы с пациентами данной группы. Использование комплексных генетических исследований с учетом клинических проявлений пациента позволяет с высокой точностью определить этиологию заболевания, спрогнозировать его дальнейшее течение, учесть появление отсроченных осложнений и назначить требуемую терапию.

В зависимости от наличия сопутствующих проявлений, ЗР и НИФ делят на несиндромальную форму (наличие только симптоматики ЗР и НИФ) и синдромальную форму (наличие дисморфизмов, пороков развития, нарушения функции различных органов и систем и так далее). Наиболее частыми генетическими aberrациями, характерные для синдромальных форм ЗР и НИФ являются числовые аномалии хромосом (трисомия по 21, 18, 13 хромосоме и изменение числа X хромосом) и структурные, в том числе микроделеции и микродупликации. Комплексное генетическое обследование на основные формы анеуплоидий и синдромы изменения копийности генов должно быть первым этапом лабораторного скрининга пациентов с отставанием развития и НИФ. Методика мультиплексного генетического анализа, основанная на амплификации лигированных зондов, позволяет проводить скрининг на 24 формы микроделеционных и

микродупликационных синдромом, таких как синдром ДиДжорджи, синдром Прадера-Вилли, синдром Рубенштейна-Тейби и другие. Кроме этого, данная система способна распознавать основные анеуплоидии и изменения копийности X-хромосом, но данные aberrации требуют дальнейшего подтверждения альтернативными методами.

При отрицательном результате на первичный генетический скрининг рекомендуется проведения исследования на распространенные моногенные причины синдромальных форм НИФ и ЗР. Для пациентов мужского пола, наиболее частой моногенной причиной НИФ и ЗР является синдром Мартина-Белла (синдром ломкой X-хромосомы), характеризующийся экспансией CGG-тринуклеотидных повторов в нестабильном участке гена *FRM1*. У пациентов женского пола синдром Мартина-Белла является редкой причиной ЗР и НИФ. Увеличение количества CGG-повторов более 200 ведет к нарушению импринтинга промоторной зоны гена *FRM1* и ингибированию его функций. Использование методики полимеразной цепной реакции с праймингом тройных повторов позволяет проводить первичный скрининг на наличие патологической экспансии как у пациентов мужского пола, так и женского.

У пациентов женского пола наиболее частой моногенной причиной НИФ и ЗР является синдром Ретта, ассоциированный с мутациями в гене *MECP2* и проявляющийся серьезной задержкой развития с 18-го месяца жизни и судорожными припадками. Автоматическое секвенирование гена *MECP2* по методу Сэнгера является основным подходом к выявлению мутаций при синдроме Ретта.

Наиболее частыми генетическими причинами несиндромальных форм отставания в развитии является синдром Мартина-Белла, а также синдромы, ассоциированные с изменением числа X-хромосом, такие как синдром Клайнфельтера, синдром Шерешевского-Тернера, синдром тройной X-хромосомы. Комплексное обследование на данные формы ЗР и НИФ должно быть первым шагом при лабораторном обследовании пациентов с несиндромальным отставанием развития.

Доклад посвящен общим подходам и алгоритмам генетического исследования пациентов с синдромальными и несиндромальными формами ЗР и НИФ.

**Изменение экспрессионного профиля в отделах мозга мышей с МФТП-индуцированными моделями болезни Паркинсона**

*М.М. Руденок<sup>1\*</sup>, А.Х. Алиева<sup>1</sup>, В.С. Зырин<sup>1</sup>, А. А.Колачева<sup>2</sup>, М.В. Угрюмов<sup>2</sup>, М.И. Шадрина<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУН Институт молекулярной генетики Российской академии наук, Москва

<sup>2</sup> ФГБУН Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва

\*Москва, 123172, пл. академика И.В. Курчатова, д.2

Тел. +79152363901, [margaritamrudenok@gmail.com](mailto:margaritamrudenok@gmail.com).

*Ключевые слова: болезнь Паркинсона, нейродегенерация, МФТП, экспрессия генов, транскриптом, иерархическая кластеризация, функциональная кластеризация.*

**Transcriptomic profiling in mice's brain tissue  
with MPTP-induced models of Parkinson's disease**

*М.М. Rudenok<sup>1\*</sup>, A. Kh. Alieva<sup>1</sup>, V.S. Zyrin<sup>1</sup>, A.A. Kolacheva<sup>2</sup>, M.V. Ugrumov<sup>2</sup>, M.I. Shadrina<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Koltzov Institute of Developmental Biology, Moscow, Russia.

\*123182, pl. Kurchatova, 2, Moscow, Russia

Tel +79152363901, [margaritamrudenok@gmail.com](mailto:margaritamrudenok@gmail.com).

*Key words: Parkinson's disease, neurodegeneration, MPTP, gene expression, transcriptome, hierarchical clustering, functional annotation clustering.*

**Введение:** Болезнь Паркинсона (БП) - сложное системное заболевание, преимущественно связанное с гибелью дофаминергических нейронов. Основные клинические признаки БП проявляются только на поздних стадиях развития дегенеративных процессов при гибели около 60% ДА-нейронов черной субстанции и снижении уровня дофамина в стриатуме на 80%. Процесс дегенерации дофаминергических нейронов инициируется задолго до первых клинических проявлений, и может пройти около двадцати лет с момента запуска нейродегенеративных процессов до появления первых классических двигательных симптомов БП. Ввиду невозможности изучения эндогенных процессов, происходящих в мозге пациентов с БП на ранних стадиях, одним из основных подходов является исследование моделей, воспроизводящих самые ранние этапы патогенеза БП.

**Материал и методы:** В связи с этим для выяснения молекулярно-генетических закономерностей, связанных с инициацией и развитием патологического процесса при БП, был проведен полнотранскриптомный анализ тканей мозга мышей с МФТП-индуцированными моделями досимптомных и ранней симптомной стадий БП [1-2]. Анализ

пулов РНК из тканей черной субстанции и стриатума мозга мышей проводился на микрочипах MouseRef-8 v2.0 Expression BeadChip Kit («Illumina», США). Для каждого образца проводилось шесть независимых гибридизаций и определялся уровень экспрессии всех генов относительно панели генов домашнего хозяйства. Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ «Genome Studio» V.1.8 («Illumina», США). Во внимание принимались значения с разницей экспрессии по сравнению с контролем более чем в 1,5 раза ( $p < 0.01$ ,  $q < 0.05$ ). Анализ функциональной кластеризации проводился с использованием интернет-ресурса Pathway Studio V. 11.4. Анализ иерархической кластеризации проводился с использованием программы Genesis V.1.8.1.

**Результаты:** Полученные данные после проведения полнотранскриптомного анализа тканей стриатума и черной субстанции мозга мышей с МФТП- моделями БП указывают на то, что, в первую очередь, в патогенез БП на транскриптомном уровне вовлекаются ткани стриатума (через 24 часа после введения токсина), в то время как в черной субстанции выраженные изменения наблюдаются только через две недели после введения МФТП. При этом на самых ранних моделируемых стадиях патогенеза (6 и 24 часа после введения МФТП) было обнаружено преимущественное повышение представленности транскриптов, в то время как на поздней досимптомной и ранней симптомной стадиях БП наблюдалось снижение представленности мРНК генов, как в черной субстанции, так и в стриатуме.

**Выводы:** При проведении функциональной кластеризации были выявлены изменения ряда метаболических процессов по сравнению с контролем. Так, показано изменение экспрессии генов, связанных с процессами, уже ассоциированными с развитием БП (митохондриальная дисфункция, убиквитин-зависимый протеолиз белков), так и с новыми процессами, играющими важную роль на ранних этапах патогенеза (везикулярный транспорт, РНК-сплайсинг, апоптоз). Детальный анализ уровня мРНК отдельных генов как в тканях мозга мышей с МФТП моделями БП позволил выявить несколько генов, уровень экспрессии которых изменен на самых ранних стадиях развития патологического процесса при БП.

#### **Список литературы**

1. Ugrumov, M.V., Khaindrava V.G., Kozina E.A., Kucheryanu V.G., Bocharov E.V., Kryzhanovsky G.N., Kudrin V.S., Narkevich V.B., Klodt P.M., Rayevsky K.S., Pronina T.S. Modeling of presymptomatic and symptomatic stages of parkinsonism in mice. Neuroscience 2011, 181:175-188.

2. Колачева А.А., Козина Е.А., Волина Е.В., Угрюмов М.В. Динамика дегенерации дофаминергических нейронов и сопутствующих компенсаторных процессов в nigrostriatalной системе у мышей. Доклады АН 2014, 456(2): 246-250.

### **Развитие методов преимплантационного генетического тестирования**

*Сайфитдинова А.Ф.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет  
Университетская наб., 7-9, Санкт-Петербург 199034, Российская Федерация

<sup>2</sup>Международный центр репродуктивной медицины  
Комendantский пр., д. 53/1, Санкт-Петербург 197350, Российская Федерация

*Ключевые слова: анеуплоидия, доимплантационные эмбрионы человека, ПГТ, хромосомный мозаицизм*

### **Progress of preimplantation genetic testing methods**

*Saifitdinova A.F.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Saint Petersburg State University  
Universitetskaya emb. 7-9, 199034 Saint Petersburg, Russian Federation

E-mail: [saifitdinova@mail.ru](mailto:saifitdinova@mail.ru)

<sup>2</sup>International Center of Reproductive Medicine  
Komendantkiy av. 53/1, Saint Petersburg 197350, Russian Federation

*Key words: aneuploidy, preimplantation human embryos, PGT, chromosome mosaicism*

Одной из основных аномалий раннего развития эмбрионов человека являются численные нарушения кариотипа – анеуплоидии. Было показано, что хромосомные аномалии являются основной причиной неудач имплантации и спонтанного прерывания беременности. Для клинически зафиксированных беременностей анеуплоидии (трисомии или моносомии по одной и более хромосомам) составляют до 5%, а у доимплантационных эмбрионов этот показатель значительно выше, характеризуется более широким спектром возможных изменений кариотипа и зависит от возраста женщины [1]. Исследование причин таких аномалий показали, что, помимо значительного вклада нарушений, происходящих на разных этапах мейоза в оогенезе, свой вклад также вносят нарушения мейоза в сперматогенезе, а также нарушения расхождения хромосом в митозе в ходе первых делений дробления эмбриона [2]. Было установлено, что у эмбрионов человека на ранних этапах развития

нередко встречаются клетки с нарушением числа хромосом – такое явление получило название хромосомный мозаицизм эмбрионов [3]. Наибольший потенциал для нормального развития имеют эмбрионы с диплоидным набором хромосом во всех клетках, однако незначительный уровень мозаицизма, не затрагивающий клетки внутренней клеточной массы, не препятствует развитию здорового ребенка [4].

Современные репродуктивные технологии позволяют изолировать пригодный для исследования материал у доимплантационных эмбрионов человека, полученных методами искусственного оплодотворения без ущерба для их развития и провести анализ сбалансированности кариотипа [5]. В докладе будет дан ретроспективный анализ развития методов преимплантационного генетического тестирования на основе материала единичных клеток от подходов, основанных на гибридизации нуклеиновых кислот, до современных технологий на основе высокопроизводительного секвенирования. Отдельное внимание будет уделено возможностям, перспективам развития и ограничениям современных технологий, в том числе в связи с выявляемым высоким уровнем мозаицизма у ранних эмбрионов человека.

**Заключение:** несмотря на объективные ограничения, высокая чувствительность современных методов молекулярно-генетического анализа обеспечивают эффективность и надежность преимплантационного генетического тестирования.

#### **Список литературы**

1. Hassold TJ, Hunt PA. Nat Rev Genet 2001, 24:280-291.
2. Konstantinidis M et al. Reprod Biomed Online 2015, 31: 394–403.
3. Munné S et al. Biol Reprod 1994, 51:373-379
4. McCoy RC. Trends Genet. 2017 33:448–463
5. Sermon K et al. Mol Human Reprod 2016, 22:545-557.

**Изменение экспрессии гена орексинового рецептора 1-го типа в мозге крыс в условиях  
длительной алкоголизации этанолом**

*Сексте Э.А.<sup>1</sup>, Айрапетов М.И.<sup>1,2</sup>, Ереско С.О.<sup>1</sup>, Иванничева К.А.<sup>1</sup>, Бычков Е.Р.<sup>1,2</sup>, Русановский  
В.В., Русановский Г.В.*

<sup>1</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

E-mail: [interleukin1b@gmail.com](mailto:interleukin1b@gmail.com)

<sup>2</sup>ФГБВОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский  
университет», Санкт-Петербург

*Ключевые слова: орексин, рецепторы орексина, алкоголизм*

**Change in the expression of the type 1 orexin receptor gene in the brain of rats under  
conditions of prolonged alcohol abuse with ethanol**

*Sexte E.A.<sup>1</sup>, Ayrapetov M.I.<sup>1,2</sup>, Eresko S.O.<sup>1</sup>, Ivanischeva R.A.<sup>1</sup>, Bychkov E.R.<sup>1,2</sup>, Rusanovskiy  
V.V., Rusanovskiy G.V.*

<sup>1</sup>Institute of Experimental medicine, St. Petersburg

E-mail: [interleukin1b@gmail.com](mailto:interleukin1b@gmail.com)

<sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University

*Key words: orexin, orexin receptors, alcoholism*

**Введение:** Изучение роли нейропептидов в формировании аддиктивных состояний и возможность использования фармакологических препаратов на их основе в терапии наркотической и алкогольной зависимости являются актуальными направлениями в медико-биологических исследованиях. Особое внимание в связи с этим привлекают недавно открытые нейропептиды семейства орексинов. Группа орексинов включает в себя нейропептиды: орексин А и орексин В. Нейроны, экспрессирующие орексин А и орексин В, локализуются преимущественно в латеральном гипоталамусе и посылают свои проекции практически ко всем структурам мозга. Орексины связываются двумя орексиновыми рецепторами 1-го и 2-го типов. Орексин В обладает одинаковым средством к обоим типам рецепторов, в то время как у орексина А аффинность к орексиному рецептору 1-го типа в 20-30 раз выше по сравнению с рецептором 2-го типа. Показано, что антагонисты орексинового рецептора 1-го типа дозозависимо снижают потреблению алкоголя, снижают этанол индуцированное увеличение дофамина в прилежащем ядре, блокируют формирование условнорефлекторной реакции предпочтения места на алкоголь. Цель исследования: изучить

уровень экспрессии гена орексинового рецептора 1-го типа в структурах мозга у крыс в условиях длительной алкоголизации и отмены алкоголя.

**Материалы и методы:** Животных подвергали полунасильственной алкоголизации 15% раствором этанола в качестве единственного источника жидкости при свободном доступе к брикетированному сухому корму в течение 6 месяцев. Крыс декапитировали через 6 месяцев после хронической алкоголизации на 1-й, и 7-й дни после отмены алкоголя. Содержание мРНК орексинового рецептора 1-го типа определяли во фронтальной коре, гиппокампе и вентральной тегментальной области у крыс методом обратной транскрипции и последующей полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени. Величину экспрессии гена орексинового рецептора 1-го типа в структурах мозга нормировали по уровню экспрессии гена глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы.

**Результаты:** При хронической алкоголизации в течение 6 месяцев уровень экспрессии гена орексинового рецептора 1-го типа снижался во фронтальной коре. После отмены алкоголя содержание мРНК орексинового рецептора 1-го типа во фронтальной коре оставалось сниженным на 1-е и 7-е сутки исследования. В отличие от фронтальной коры, уровень мРНК орексинового рецептора 1-го типа увеличивался в гиппокампе в 1-е сутки после отмены алкоголя по сравнению с группой неалкоголизованных животных и на 7-е сутки после отмены алкоголя по сравнению с контрольной группой и алкоголизованными животными. Уровень мРНК орексинового рецептора 1-го типа в вентральной тегментальной области при алкоголизации на 1-е и 7-е сутки после отмены алкоголя не изменялся.

**Заключение.** Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что орексиновая система мозга участвует в формировании патологической зависимости от алкоголя.

#### **Список литературы**

*Сексте Э.А., Айраетов М.И., Хохлов П.П., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д.* Экспериментальная хроническая алкоголизация изменяет экспрессию гена орексинового рецептора 1-го типа в мозге. Материалы Российской научной конференции, посвященной 125-летию академика С.В. Аничкова «Фармакология регуляторных нейропептидов», 9-11 октября 2017 года, Санкт-Петербург, с. 62-63.

## **Генетическая диагностика ахондроплазии и гипохондроплазии**

*Согоян М.В.<sup>1\*</sup>, Назаров В.Д.<sup>2</sup>, Лапин С.В.<sup>2</sup>, Шапошников И.А.<sup>1</sup>, Хальчицкий С.Е.<sup>1</sup>,  
Виссарионов С.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Научно-исследовательский детский ортопедический институт имени Г.И. Турнера  
Парковая ул. дом 64-68, Пушкин, Российская Федерация, 196603  
Тел.: +79118329218, e-mail: sogoyanmarina@mail.ru

<sup>2</sup> Научно-методической центр по Молекулярной Медицине МЗ РФ,  
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Россия

*Ключевые слова: скелетная дисплазия, ахондроплазия, гипохондроплазия, ген FGFR3*

## **Genetic diagnosis of achondroplasia and hypochondroplasia**

*Sogoyan MV<sup>1\*</sup>, Nazarov VD<sup>2</sup>, Lapin SV<sup>2</sup>, Shaposhnikov IA<sup>1</sup>, Khalchitsky SE<sup>1</sup>, Vissarionov SV<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Scientific Research Children's Orthopedic Institute named after GI. Turner

\* Park Street 64-68, Pushkin, Russian Federation, 196603

Phone: +7 9118329218, e-mail: sogoyanmarina@mail.ru

<sup>2</sup> Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine MH RF, Pavlov First St. Petersburg  
State University, Russian Federation

Key words: *skeletal dysplasias, achondroplasia, hypochondroplasia, FGFR3 gene*

**Введение.** Скелетная дисплазия представляет собой группу из более чем 200 заболеваний, характеризующихся аномальным развитием костной и хрящевой ткани, с последующим изменением размеров и форм различных костей скелета и непропорциональной задержкой роста. Ахондроплазия - одна из самых частых нелетальных причин скелетной дисплазии. У пациентов с ахондроплазией при рождении отмечают ризомилическое укорочение верхних и нижних конечностей, сравнительно короткое и узкое туловище, кисти рук в форме трезубца, макроцефалию с гипоплазией средней трети лица и выступающим лбом. Рост при рождении обычно несколько меньше нормы, хотя и находится в пределах нижней ее границы; с возрастом - прогрессивно отстаёт от нормальных величин. В основном пациенты имеют нормальный интеллект, хотя у большинства имеется задержка в моторном развитии. Эта задержка вызвана сочетанием мышечной гипотонии, гипермобильностью суставов (хотя локтевые суставы ограничены в разгибании и вращении), механическими затруднениями при удержании их большой головки и, - реже, - стенозом большого затылочного отверстия со сдавлением ствола мозга. Одной из форм дисплазий, схожей по патогенезу с ахондроплазией, но проявляющейся менее выраженными

скелетными аномалиями (в патологический процесс не вовлекаются кости черепа и таза) является гипохондроплазия. Ахондроплазия и гипохондроплазия - врожденные заболевания опорно-двигательной системы с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловлены мутациями в гене рецептора фактора роста фибробластов *FGFR3*. *FGFR3* — трансмембранный рецептор тирозинкиназы. В эндохондральных костях активация *FGFR3* тормозит пролиферацию хондроцитов в ростовой пластинке, таким образом помогая координировать рост и дифференцировку хондроцитов с ростом и дифференцировкой клеток-предшественниц кости. Мутация 1138 G>A в гене *FGFR3* в 99% случаев приводит к заболеванию ахондроплазией, которая в 70% случаев возникает *de novo*. Реже обнаруживается мутация 1138 G>C. Генетические aberrации в других участках гена *FGFR3* приводят к развитию более легких форм нарушения развития скелета, в том числе, гипохондроплазии. Мутации C1620A и C1620G приводят к развитию гипохондроплазии в 70% и 30 % случаев, соответственно. В очень редких случаях гипохондроплазия вызывается мутациями в участках гена *FGFR3* Asn540Thr, Lys650Asn, Asn540Ser, Ile538Val, Lys652Gln, Lys650Gln.

Молекулярно-генетическая диагностика – это наиболее доступный и точный метод подтверждения диагноза скелетной дисплазии.

Целью исследования явилось определение распространенности ахондроплазии и гипохондроплазии у пациентов с врожденными дисплазиями скелета.

**Материалы и методы:** Проведен молекулярно-генетический анализ у 19 пациентов в возрасте от 5 до 15 лет с диагнозом ахондроплазия и гипохондроплазия по трем мутациям в гене *FGFR3*. Геномная ДНК была выделена из цельной крови с использованием коммерчески доступного набора «РИБО-сорб» (Интерлабсервис, Россия) в соответствии с рекомендациями изготовителя. Все образцы ДНК были протестированы на три известные мутации (1138 G>A, 1138G>C и 1620 C>G) [1] в гене *FGFR3* с помощью рестрикционного анализа. Фрагменты ДНК различной длины визуализировали при помощи флуоресцентного красителя SYBR Green I (Биотех-Индустрия, Россия).

**Результаты:** Мажорная мутация 1138G> A была выявлена у 7 пациентов (37%). Мутация 1138 G>C является редкой и в нашем исследовании не была обнаружена. Мутация 1620 C>G, характерная для гипохондроплазии, была выявлена у 1 больного (5%). Этот пациент был направлен с диагнозом ахондроплазия, который не подтвердился.

**Заключение:** Диагностика скелетных дисплазий основана на анализе клинических и рентгенологических данных. Генетическое подтверждение является одним из важнейших этапов лабораторного обследования пациентов с нарушением развития опорно-двигательной

системы. Для постановки правильного клинического диагноза ахондроплазии и гипохондроплазии важно уметь отличить их от других скелетных дисплазий. Это возможно сделать с помощью молекулярно-генетического тестирования.

### **Список литературы**

1. ue Shin. Korean J Clin Pathol 2001; 21:164-168.

### **Нейромедиаторные механизмы пренатальных эффектов холиноблокаторов в раннем онтогенезе**

*Сташина Е.В., Гаврилов А.Н., Байрамов А.А., Шабанов П.Д., Русановский В.В.,  
Русановский Г.В.*

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

E-mail: [interleukin1b@gmail.com](mailto:interleukin1b@gmail.com)

ФГБВОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург

### **Neurotransmitter mechanisms of prenatal effects of cholinoblockers in early ontogenesis**

*Stashina E.V., Gavrilov A.N., Bayramov A.A., Shabanov P.D., Rusanovskiy V.V., Rusanovskiy G.V.*

Institute of Experimental medicine, St. Petersburg

E-mail: [interleukin1b@gmail.com](mailto:interleukin1b@gmail.com)

St. Petersburg State Pediatric Medical University

Большинство факторов, воздействующих на развивающийся мозг в эмбриональном периоде, нарушают формирование (онтогенез) основных нейромедиаторных систем: моноаминов и ацетилхолина, что показывает высокую чувствительность мозга в критические периоды своего развития в перинатальном периоде. Перинатальные манипуляции активностью некоторых медиаторных систем, в частности холинергической системы, приводят к различным структурно-функциональным изменениям в развивающемся головном мозге (Dam K. et al., 1999; Slotkin T.A., 2004). Целью данной работы явилось изучение влияния центральных М- и Н-холиноблокаторов на динамику развития нейромедиаторных систем головного мозга 20-дневных эмбрионов крыс в различные сроки пренатального периода.

**Метод:** Беременным самкам крыс линии Vistar в 9-11, 12-14 и 17-19 дни гестации производились трёхразовые внутримышечные инъекции (1 раз в день) холинотропных

препаратов центрального действия - метамизил (Мет) в дозе 2.0 мг/кг и ганглерон (Гнл) 12,0 мг/кг. На 20-й день беременности проводили извлечение и декапитацию плодов (головной мозг без мозжечка замораживали в жидком азоте). Концентрацию дофамина (ДА), серотонина (5-ГТ) и их метаболитов в головном мозге плодов крыс определяли методом ВЭЖХ-ЭД в системе "Beckman System Gold" с электрохимическим детектором LC-4С.

**Результаты** исследований показали, что пренатальное воздействие холинотропными препаратами центрального действия метамизилом и ганглероном вызывает дисбаланс содержания нейромедиаторов ДА, 5-ГТ и их метаболитов в головном мозге эмбрионов опытных групп к 20-ому дню пренатального развития по сравнению с контролем. Модуляция активности как М-холинергической, так и Н-холинергической системы развивающегося мозга плода могут привести к значительным изменениям в активности основных медиаторных систем мозга. Соответственно, механизмы пренатального воздействия различных химических факторов с холинотропными свойствами могут быть опосредованы как М-холинергической, так и Н-холинергической системой. Сравнительный анализ показал, что к воздействию холинолитиков в пренатальном периоде более чувствительна 5-ГТ-ергическая медиаторная система, чем ДА-ергическая. Снижение концентрации 5-ГТ и изменение его оборота отмечается на всем протяжении второй половины периода беременности при воздействии как метамизилом, так и ганглероном. Было отмечено, что ДА-ергическая система головного мозга у генотипических самцов и самок эмбрионов более чувствительна к воздействию Н-холинотропного препарата ганглерона. Более значительные изменения медиаторного статуса отмечается в ранние сроки гестационного периода (10- и 13- сутки) у плодов различного генетического пола. Пренатальная экспозиция метамизила не оказала существенное влияние на содержание ДА в головном мозге эмбрионов как мужского, так и женского пола. Хотя отмечалось определенная тенденция к снижению уровня ДА в исследуемых группах.

**Заключение:** Таким образом, в раннем онтогенезе холинотропные препараты М- и Н-типа действия оказывают неблагоприятный эффект на формирование нейромедиаторных систем головного мозга 20-дневных эмбрионов крыс, что может стать причиной нарушения половой дифференцировки мозга в неонатальном периоде и отдаленных поведенческих нарушений в пубертатном возрасте.

**Персонализированный подход назначения антипсихотической терапии: фокус на лимфоциты периферической крови**

*А.Е. Тараскина\*<sup>1,2,3</sup>, А.М. Заботина<sup>1,2</sup>, Р.Ф. Насырова<sup>3</sup>, Д.Н. Сосин<sup>3</sup>, К.А. Сосина<sup>3</sup>, Е.Е. Ершов<sup>4</sup>, М.Н. Грунина<sup>1</sup>, Е.М. Крупицкий<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> ПИЯФ им. Б.П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт»

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

<sup>3</sup> НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева

<sup>4</sup> Санкт-Петербургская городская психиатрическая больница №1 им. П.П. Кашенко

\*188300 Гатчина, Ленинградская обл., мкр. Орлова Роша 1, тел. (812) 338-67-23  
эл. почта: ataraskina@mail.ru

*Ключевые слова: Рецепторы моноаминов, мононуклеарные клетки периферической крови, расстройства шизофренического типа, антипсихотические препараты, персонализированная медицина*

**Personalized approach to antipsychotic therapy: A focus on peripheral blood lymphocytes**

*A.E. Taraskina\*<sup>1,2,3</sup>, A.M. Zabolina<sup>1,2</sup>, R.F. Nasyrova<sup>3</sup>, D.N. Sosin<sup>3</sup>, K.A. Sosina<sup>3</sup>, E.E. Ershov<sup>4</sup>, M.N. Grunina<sup>1</sup>, E.M. Krupitsky<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Petersburg Nuclear Physics Institute n.a. B.P. Konstantinov NRC “Kurchatov Institute”, Russia

<sup>2</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia

<sup>3</sup> V.M. Bekhterev National Medical Research Center Psychiatry and Neurology, Russia

<sup>4</sup> Saint Petersburg Psychiatric Hospital no.1 n.a. P.P. Kashchenko, Russia

\*188300 Gatchina, Leningrad district, mcd. Orlova Roscha, 1, tel. (812) 338-67-23  
e-mail: ataraskina@mail.ru

*Key words: Monoamine receptors, peripheral blood mononuclear cells, disorders of the schizophrenic spectrum, antipsychotic drugs, personalized medicine*

**Введение.** Фармакотерапия психических расстройств до настоящего времени остается одной из наиболее сложных областей клинической наркологии и психиатрии [1, 2]. Патогенез психозов характеризуется нарушением плазменного метаболизма моноаминов. Рецепторы моноаминов, экспрессирующиеся на поверхности эффекторных клеток, являются как ключевым звеном поддержания гомеостаза организма, так и мишенью действия антипсихотических препаратов. В связи с ограничениями изучения параметров ЦНС, клиническими проявлениями нейроиммунных дисфункций периферического русла при

психических расстройствах, системным действием антипсихотиков, лимфоциты периферической крови (ЛПК) в настоящее время рассматривают как наиболее оптимальную суррогатную модель изучения различных нейropsychических заболеваний и мониторинга фармакологической терапии [3, 4].

Цель представляемого исследования – разработка персонифицированного подхода назначения антипсихотических препаратов на основе индивидуальных характеристик моноаминов в периферическом русле крови. Задачи исследования - определение уровня экспрессии (мРНК) генов рецепторов моноаминов и количества белка, которые они кодируют, в ЛПК и сывороточного дофамина на фоне антипсихотической терапии.

**Материалы и методы:** В исследование включено 60 пациентов мужского пола с первично поставленным диагнозом расстройство шизофренического спектра одной из рубрик (F2 МКБ-10). Путем рандомизации пациенты были отнесены к одной из двух групп терапии: оланзапин (n=30) и галоперидол (n=30). Психометрическая оценка состояния пациентов проводилась по стандартизированным шкалам PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). Материалом для исследования служили ЛПК. Психометрическое обследование и забор материала осуществлялся до начала и через 4 недели (28±2 дня) терапии. Уровень экспрессии генов *DRD1*, *DRD2*, *DRD4*, *DRD5*, *HTR2A*, *HRH1*, *ADRA1B* оценивался методом количественной ПЦР в реальном времени с использованием флуорогенного зонда TaqMan. Определение количества белков рецепторов дофамина, серотонина и гистамина проводили методом ИФА с использованием наборов ELISA kit (Cloud-Clone Corp, USA), концентрации дофамина - набором Dopamine Research ELISA (Labor Diagnostika Nord GmbH & Co. KG). Статистическая обработка данных была проведена с использованием статистического пакета программы SPSS версия 21.0 (IBM, USA) с применением непараметрических критериев.

**Результаты:** Показано дифференциальное влияние антипсихотической терапии на рецепторный профиль моноаминов ЛПК психически больных, вероятно, ассоциированное с фармакологическим действием препарата. Терапия галоперидолом приводила к снижению количества рецепторов дофамина с 0.77 (0.26÷1.16) до 0.13 (0.003÷0.41) нг/мл для *DRD1* и с 0.18 (0.07÷0.33) до 0.09 (0.05÷0.16) нг/мл для *DRD3* (p=0.001 и 0.083, соответственно), когда как прием оланзапина был ассоциирован с редукцией рецепторов 5-HT<sub>2A</sub> с 1.56 (1.03÷2.01) до 0.80 (0.46÷1.28) нг/мл (p=0.0001). Терапия антипсихотиками не оказывала достоверно значимого влияния на экспрессию генов, при этом уровень мРНК всех генов, включенных в исследование, положительно линейно коррелировал (p<0,01), отмечалась ко-экспрессия генов на ЛПК.

По редукции суммарной шкалы PANSS на фоне лечения судили об ответе пациента на фармакотерапию. Низкое количество белка рецептора гистамина H1 (менее 2 нг/мл) на ЛПК ассоциировалось с эффективной терапией оланзапином ( $p=0,002$ ), когда как эффективность терапии галоперидолом была выше при значениях HRH1 выше 2 нг/мл ( $p=0,052$ ).

При изучении развития побочных эффектов было показано, что антипсихотик-индуцированное увеличение массы тела (более 7% от исходного веса) ассоциируется с пониженным уровнем экспрессии генов *HRH1*, *ADRA1B*, *DRD2* и *DRD4*, а уровень дофамина в сыворотке крови коррелирует с проявлением экстрапирамидных симптомов ( $r = 0.829$ ,  $p = 0.021$ ).

**Выводы:** Молекулярно-генетические характеристики рецепторов моноаминов на ЛПК могут служить прогностическими биомаркерами антипсихотической терапии.

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (грант №14-15-00904).

#### **Список литературы**

1. Pouget J.G., Muller D.J. In Qing Yan (Eds.), Pharmacogenimics in drug discovery and development (Chapter 14). *Methods Mol Biol* 2014; 557-587.
2. Moore T.R. et al. *Recent Pat Biotechnol* 2014, 8:152-159.
3. Levite M. *Acta Physiol* 2016, .216: 42 - 89.
4. Buttarelli F.R. et al. *Current Neuropharmacology* 2011, 9:278 - 288.

#### **Генетические механизмы стероидочувствительности у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких**

*Улитина А.С., Миронова Ж.А., Всеволодская Е.И., Пчелина С.Н., Горбунков С.Д.,*

*Акопов А.Л., Трофимов В.И.*

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова  
ул. Льва Толстого, 6-8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

Тел.: +7 9213125584, e-mail: anna.s.ulitina@yandex.ru

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь лёгких, глюкокортикостероиды, глюкокортикоидный рецептор, HDAC2, PI3K $\delta$

**Genetic mechanisms of steroid sensitivity in patients with combination of asthma and chronic obstructive pulmonary disease**

*Ulitina A.S., Mironova Zh.A., Vsevolodskaja E.I., Pchelina S.N., Gorbunkov S.D., Akopov A.L., Trofimov V.I.*

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University  
L'va Tolstogo str., 6-8, St. Petersburg, Russian Federation, 197022  
Tel.: +7 9213125584, e-mail: anna.s.ulitina@yandex.ru

*Key words: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, glucocorticosteroids, glucocorticoid receptor, HDAC2, PI3Kδ*

**Введение.** В целом, глюкокортикостероиды (ГКС) менее эффективны при хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) по сравнению с бронхиальной астмой (БА); однако стероидочувствительность варьируется в зависимости от индивидуальных генетических характеристик больных [1]. Пациенты с сочетанием БА и ХОБЛ (перекрёстный синдром, ПС) имеют патофизиологические, клинические и терапевтические особенности по сравнению с пациентами с изолированными БА, ХОБЛ [2]. Изоформы глюкокортикоидного рецептора (ГР)  $\alpha$  и  $\beta$ , деацетилаза 2 гистонов (HDAC2) и фосфоинозитид-3-киназа  $\delta$  (PI3K $\delta$ ) важны в формировании ответа на ГКС-терапию у больных БА и ХОБЛ, но мало изучены при ПС.

**Цель исследования:** Установить роль экспрессии HDAC2, PI3K $\delta$ , изоформ ГР $\alpha$  и ГР $\beta$  в чувствительности к ГКС-терапии у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ.

**Материал и методы:** Обследованы совершеннолетние жители Северо-Западного региона России, европеоиды, не связанные узами родства: 31 пациент с ПС и 32 человека контрольной группы без патологии органов дыхания. Всем больным проводили комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Уровни мРНК исследуемых генов определяли в венозной крови. Общую РНК выделяли из крови набором реагентов «РИБО-золь-В» (АмплиСенс®, Россия). ПЦР в реальном времени выполняли в приборе CFX96 (Bio-Rad, США) для оценки относительной нормализованной экспрессии генов *HDAC2*, *PIK3CD*, а также изоформ  $\alpha$  и  $\beta$  гена *NR3C1*. В качестве эндогенного внутреннего контроля использовали гены *GNB2L1* и *GAPDH*. Результаты обрабатывали в программе SPSS 22.0.

**Результаты:** У пациентов с ПС уровни мРНК HDAC2 и ГР $\alpha$  отрицательно коррелировали с числом обострений ПС ( $r = -0,405$ ;  $p = 0,024$  и  $r = -0,440$ ;  $p = 0,013$ , соответственно). Количество обострений ПС в год положительно коррелировало с дозой внутривенных ГКС ( $r = 0,440$ ;  $p = 0,013$ ) и длительностью их введения ( $r = 0,613$ ;  $p = 0,0001$ ).

Эозинофилия крови наблюдалась у 13% больных ПС; у таких пациентов экспрессия HDAC2 была выше, чем у пациентов с нормальным уровнем эозинофилов крови ( $1,573 \pm 0,598$  и  $1,109 \pm 0,254$ , соответственно;  $p = 0,037$ ). Соотношение экспрессии изоформ ГРА/ГРβ прямо коррелировало с количеством эозинофилов в крови ( $r = 0,367$ ;  $p = 0,042$ ). Умеренная или значительная эозинофилия мокроты была выявлена у 54% больных ПС; такие пациенты чаще получали комбинированную терапию ингаляционными ГКС (ИГКС) и длительно действующими β2-агонистами (ДДБА) ( $\chi^2 = 13,236$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,039$ ). При этом у больных, получавших комбинированную терапию ИГКС+ДДБА, соотношение экспрессии изоформ ГРА/ГРβ было выше, чем у пациентов, получавших только ИГКС: [1,242 (1,043; 1,906)] и [0,700 (0,669; 1,003)], соответственно ( $p = 0,043$ ).

**Заключение:** Пациентам с неконтролируемым течением ПС при неэффективности стандартной терапии целесообразно проводить молекулярно-генетическое исследование, а именно анализ экспрессии ГРА, ГРβ, HDAC2 для комплексной оценки тяжести течения заболевания, определения индивидуальной чувствительности к ГКС и подбора персонализированной терапии. У пациентов с ПС повышение экспрессии HDAC2, а также увеличение соотношения экспрессии ГРА/ГРβ ассоциированы с эозинофильным типом воспаления и могут косвенно отражать большую стероидочувствительность. Для повышения стероидочувствительности у пациентов с ПС целесообразно применять комбинированную терапию ДДБА+ИГКС, которая сопровождается увеличением соотношения экспрессии ГРА/ГРβ.

#### **Список литературы:**

1. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 131(3):636–45.
2. 2017 Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap. A joint project of GINA and GOLD. Updated April 2017. Available from: <http://ginasthma.org/asthma-copd-and-asthma-copd-overlap-syndrome-acos/>

### **Гиперфенилаланиемия. Метаболические и молекулярно-генетические основы.**

#### **Вторичная гиперфенилаланиемия. Лабораторная диагностика**

*Хальчицкий С.Е.,<sup>1\*</sup>, Шапошников А.М.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Научно-исследовательский детский ортопедический институт имени

Г.И. Турнера, Парковая ул. дом 64-68, Пушкин, Российская Федерация 196603 Тел.:

+79045539555, e-mail: s\_khalchitski@mail.ru

<sup>2</sup> Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М.

Гранова, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.

Бехтерева Санкт-Петербург

*Ключевые слова: гиперфенилаланинемия, фенилкетонурия, диагностика*

## **Hyperphenylalaninemia. Metabolic and Molecular Genetics basis. Secondary**

### **Hyperphenylalaninemia. Laboratory diagnostics.**

*Khalchitsky S.E.,<sup>1\*,2,3</sup>, Shaposhnikov A.M.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>The Turner Scientific and Research Institute for Childrens Orthopedics

Parkovaya str. 64-68, St-Petersburg, Pushkin, Russian Federation 196603.

Tel +79045539555, e-mail: s\_khalchitski@mail.ru

<sup>2</sup>Federal State Institution Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies

named acad. A.M. Granov, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup>Bekhterev Psychoneurological Research Institute

St. Petersburg, Russian Federation

*Key words: hyperphenylalaninemia, phenylketonuria, diagnostics*

Исследование этиологии и патогенеза фенилкетонурии (ФКУ) и гиперфенилаланинемий (ГФА), несмотря на большое количество соответствующих публикаций, до сих пор представляет собой весьма актуальную задачу. Сложность и многокомпонентность фенилаланингидроксилазной системы определяют различные варианты ее нарушений и дальнейшего патогенеза. В связи с этим до настоящего времени целый ряд вопросов, касающихся причин клинической гетерогенности ФКУ и ГФА, не решены окончательно. Только различные методологии исследования гиперфенилаланинемий – биохимические, нейрофизиологические, молекулярно-генетические? - с разных сторон освещают проблему и, очевидно, только в комплексе способны дать полную картину заболевания и привести к наиболее оптимальным алгоритмам диагностики и лечения.

Кроме наследственных форм гиперфенилаланинемий, существует множество состояний, когда стойкое повышение уровня фенилаланина возникает по причинам экзогенного характера. Эти состояния требуют внимательного изучения, так как наряду с основными факторами этиологии, сопутствующая стойкая гиперфенилаланинемия также вносит свою ощутимую лепту в патогенез того или иного заболевания. Весьма распространенными заболеваниями экзогенного характера, при которых обнаруживается

стойкая вторичная гиперфенилаланинемия, являются вирусные и токсические гепатиты, цирроз печени, хронический алкоголизм и др. Известно, что в острой стадии этих заболеваний возникают серьезные психические и неврологические расстройства, такие как сумеречные расстройства сознания, делирий, кататонические симптомы, галлюцинаторные проявления, нарушения вегетативной иннервации. Вследствие того, что гиперфенилаланинемия приводит к дисбалансу нейромедиаторов, исследовать, какой вклад она вносит в патогенез психоневрологических расстройств каждого такого заболевания, весьма актуально, так как это позволяет лучше понять природу клинических проявлений и проводить более эффективное лечение. В отношении вторичных гиперфенилаланинемий и роли избытка фенилаланина и его токсических продуктов в патогенезе психоневрологических расстройств при этих заболеваниях существуют только единичные публикации. Тем не менее, вторичные гиперфенилаланинемии являются распространенным явлением патологии метаболизма и представляют собой серьезную медико-социальную проблему.

В связи с этим, назрела необходимость объединить результаты проведенных исследований с целью выявить наиболее характерные причинно-следственные связи возникновения патологических явлений при гиперфенилаланинемиях, выработать алгоритмы комплексного обследования и вариантов лечения при различных формах гиперфенилаланинемий.

#### **Список литературы**

1. Шапошников А.М., Хальчицкий С.Е. Гетерогенность молекулярных дефектов фенилаланингидроксилазы печени при наследственных и экзогенных гиперфенилаланинемиях. Естественные и технические науки, 2007, №5:147-157.
2. Komov V.P., Khalchitsky S.E., Dubina M.V. Disturbances in metabolism of phenylalanine and tyrosine as an important factor in the etiology and pathogenesis of psychoneurological disorders associated with liver diseases. International Journal of BioMedicine 2015, 5:65-70.
3. Хальчицкий С.Е., Шапошников А.М. Окислительный стресс при фенилкетонурии. Материалы всероссийской конференции «Окислительный стресс в психиатрии и неврологии», СПб, 20-21 октября 2016, с. 118-120.

**Гармонизированный статистический анализ влияния геропротекторных пептидов на продолжительность жизни у человека**

*Хромов-Борисов Н.Н.*

Вяземский пер., д. 6, кв. 196, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

Тел.: +7 9522048949, e-mail: Nikita.KhromovBorisov@gmail.com

*Ключевые слова: геронтология, геропротекторные пептиды, эпиталамин, статистика*

**Harmonized statistical analysis of the effect of geroprotective peptides on the life span in humans**

*Khromov-Borisov N.N.*

Vyazemsky lane 6, apt. 196, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Tel.: +7 9522048949, e-mail: Nikita.KhromovBorisov@gmail.com

*Key words: gerontology, geroprotective peptides, epitalamin, statistics*

В СМИ объявляется, что геропротекторные пептиды («пептиды Хавинсона») якобы способны «в разы снизить смертность пожилых людей». В научной литературе доступны лишь фрагментарные результаты клинической проверки этих утверждений на людях. В таблице представлены данные о проверке геропротекторной активности Эпиталамина по данным работ [1-4]. Для Тиламина и его комбинации с Эпиталамином данные еще более скудные [4].

Источник		[1]	[2,3,4]		
Возраст пациентов, годы		60 – 69*	60 – 74*		75 – 89*
Длительность терапии		3 года	2 года		
Длительность наблюдения		6 лет	8 лет	12 лет	6 лет
Контроль	живы	16	41	27	4
	умерли	24	7	21	18
Эпиталамин	живы	26	42	36	13
	умерли	13	4	10	11
Всего	<i>n</i>	79	94	94	48
Статистическая значимость	<i>P</i>	0,024	0,52	0,029	0,016
Бейзов фактор	<i>BF</i> <sub>10</sub>	4,4	4,2	3,0	7,8
Мощность критерия	(1-β)	0,67	0,14	0,35	0,71
Необходимый объем выборки	<i>N</i>	208	1550	238	95

при $\alpha=0,05$ и $(1 - \beta)=0,95$					
Разность долей	<i>PD</i>	0,26	0,06	0,21	0,33
Число подлежащих воздействию, верхняя 95%-я доверительная граница	<i>NNT</i>	19	15 (вред)	28	10

\*В статье [4] указаны иные возрастные пределы. Для вычисления верхней 95%-й доверительной границы для NNT использован интерактивный калькулятор: <https://www.graphpad.com/quickcalcs/NNT1.cfm>

Авторы этих работ проигнорировали проблему множественных сравнений (проверки множественных гипотез). С поправкой на множественность сравнений, например, по Бонферрони, все значения *P* должны быть умножены на 4 (число сравнений), и тогда даже наименьшее из опубликованных значений ( $P = 0,016$ ) преобразуется в  $P_{adj} = 0,064$ , которое превышает даже самый снисходительный уровень значимости  $\alpha = 0,05$ . Это означает, что вопреки мнению авторов, ни в одном варианте испытаний наблюдаемые различия не являются статистически значимыми даже на уровне 0,05. К этому следует добавить, что в настоящее время настоятельно рекомендуется ориентироваться на значения  $P < 0,005$  (а не на 0,05) [5]. Об этом же свидетельствуют представленные значения бейзова фактора  $BF_{10}$ , как отношения апостериорных шансов (odds) к априорным шансам в пользу альтернативной гипотезы против нулевой гипотезы. Поскольку значения  $BF_{10} < 10$  принято считать клинически малоубедительными, то и по этому показателю обсуждаемые данные не дают оснований для использования Эпиталамина для продления жизни у человека.

Кроме того, современный статистический анализ не должен ограничиваться выводами, основанными исключительно на результатах проверки значимости нулевой гипотезы и значениях *P*, которые ничего не говорят ни о вероятности нулевой гипотезы, ни о так называемом «размере эффекта». Необходим анализ мощности статистического критерия. Самым снисходительным для мощности принято считать значение  $(1-\beta) = 0,80$ . Ни одна из представленных в таблице оценок достигнутой мощности не превысила этого значения. На основе этих значений далее следует оценивать объемы выборок, *N*, необходимые для достижения заранее выбранной мощности  $(1-\beta)$  и заранее выбранного уровня значимости  $\alpha$ . Результаты вычислений верхних 95%-х доверительных границ для *N* указаны в таблице для  $(1-\beta) = 0,95$  и  $\alpha = 0,05$ . Очевидно, что объемы выборок в цитируемых работах слишком малы. Для более-менее убедительных результатов необходимы объемы выборок, в несколько раз превышающие использованные.

Клинически полезной и важной мерой эффекта является *NNT* (number needed to treat – число подлежащих воздействию). В таблице представлена верхняя 95%-я доверительная граница для *NNT*. Например, *NNT* = 28 означает, что только у одного из каждых 28 человек Эпиталамин вызовет продление жизни по сравнению с контролем. В случае 8-летнего наблюдения за пожилыми людьми, принимавшими Эпиталамин, различие в их смертности по сравнению с контролем статистически незначимо ( $P = 0,52$ ). Соответственно, нижняя 95%-я доверительная граница для *NNT* принимает абсурдное отрицательное значение  $NNT = -15$ . Это означает, что по сравнению с контролем у одного из каждых 15 человек Эпиталамин не продлит жизнь, но повысит смертность.

Таким образом, вопреки заявлениям авторов и рекламе в СМИ нет убедительных экспериментальных доказательств геропротекторной активности пептидов Хавинсона.

Автор благодарит В.Х. Хавинсона за любезное предоставление копий его малодоступных публикаций.

### **Список литературы**

1. Коркушко ОВ, Хавинсон ВХ, Шатило ВБ, Антонюк-Щеглова ИА. 2011. Пептидный геропротектор из эпифиза замедляет ускоренное старение пожилых людей: результаты 15-летнего наблюдения. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 151(3):343-347.
2. Хавинсон ВХ, Анисимов ВН. 2009. 35-летний опыт исследований пептидной регуляции старения. Успехи геронтолог, 22(1):11-23.
3. Anisimov VN, Khavinson VK. 2010. Peptide bioregulation of aging: results and prospects. Biogerontology, 11(2):139–149. DOI 10.1007/s10522-009-9249-8
4. Khavinson VK, Morozov VG. 2003. Peptides of pineal gland and thymus prolong human life. Neuroendocrinol Letters, 24(3/4):233-240.
5. Benjamin DJ, Berger J, Johannesson M, Nosek BA, Wagenmakers EJ, Berk R, Bollen K, et al. 2017. Redefine statistical significance. Nature Human Behaviour, published online: 01 September 2017. DOI: 10.1038/s41562-017-0189-z

**Мастер-класс: Гармонизация статистических описаний, тестов и предсказаний в молекулярной медицине и в медицинской и судебной генетике**

*Хромов-Борисов Н.Н.*

Вяземский пер., д. 6, кв. 196, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

Тел.: +7 9522048949, e-mail: Nikita.KhromovBorisov@gmail.com

*Ключевые слова: биостатистика, медицинская генетика, судебная генетика, программы*

**Master-class: Harmonizing statistical descriptions, tests, and prediction in the medical genetics**

*Khromov-Borisov N.N.*

Vyazemsky lane 6, apt. 196, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Tel.: +7 9522048949, e-mail: Nikita.KhromovBorisov@gmail.com

*Key words: biostatistics, medical genetics, forensic genetics, software*

Мировое научное сообщество взбудоражено многочисленными публикациями, неоспоримо свидетельствующими о плохой воспроизводимости результатов биомедицинских исследований. Кризис воспроизводимости становится системной проблемой современной биомедицины. Одной из основных причин этого кризиса является применение неадекватных методов статистического анализа данных. Можно сказать, что современная экспериментальная биомедицина страдает «синдромом статистической снисходительности и доверчивости» [1]. В частности, становится понятным, что нельзя ограничиваться сообщением исключительно так называемых  $P$ -значений. В частности недавно 72 ведущих мировых специалиста по статистике обосновали рекомендацию забыть о традиционно используемом пороговом значении для уровня значимости  $\alpha = 0,05$  и ориентироваться на значение на порядок меньшее:  $\alpha = 0,005$  [2]. На наших глазах в современной биостатистике разрабатывается подход, который можно назвать «гармонизация статистических доказательств и предсказаний» [1]. В нем методы традиционной (ортодоксальной, частотнической) статистики сочетаются с методами байесовской статистики. В результате современная биостатистика становится способной не только получать статистические доказательства, но и прогнозировать (предсказывать, моделировать) воспроизводимость результатов повторных будущих исследований.

Существует большое количество свободно доступных (бесплатных, некоммерческих) статистических программ, которые не хуже, а по некоторым функциональным возможностям зачастую и лучше известных коммерческих программ-монстров, типа SAS, IBM SPSS,

STATISTICA [3]. Вот далеко неполный перечень наиболее полезных из них, пригодных для визуализации (наглядного графического представления) исходных данных и результатов их статистического анализа, гармонизированного статистического анализа экспериментальных данных в биомедицине, медицинской и судебной генетике, генетике предрасположенностей, неинвазивной пренатальной диагностике и т.п.:

Arlequin, v.3.5.2.2 (02.08.2015) - <http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin3/>  
AtteStat\_32, v.13.1 (26.02.2017) - <https://cloud.mail.ru/public/Kune/wLTP9U97N>  
AtteStat\_64, v.13.1 (26.02.2017) - <https://cloud.mail.ru/public/4Hr8/hSmAZZ1aS>  
Bayes Factor Calculators (06.2010) - <http://pcl.missouri.edu/bayesfactor>  
BoxPlotR (11.01.2017)- <http://shiny.chemgrid.org/boxplotr/>  
DiagStat.xls – доступно по запросу от автора: Nikita.KhromovBorisov@gmail.com  
easyROC, v.1.3 (25.07.2017) - <http://www.biosoft.hacettepe.edu.tr/easyROC/>  
ESCI (24.07.2012) - <https://thenewstatistics.com/itns/esci/esci-for-utns/>  
Familias, v.3.2.1 (08.05.2017) - <http://familias.name/>  
G\*Power, v.3.1.9.2 (2017) - <http://www.gpower.hhu.de/>  
GenAlEx, v.6.5 (05.12.2016) - <http://biology-assets.anu.edu.au/GenAlEx/Welcome.html>  
Genpop, v.4.7.0 (23.08.2017) - <http://kimura.univ-montp2.fr/~rousset/Genepop.htm>  
JASP, v.0.8.3.1 (2017) - <https://jasp-stats.org/>  
LePAC, v.2.0.41 (08.11.2012) - <http://lmrs.univ-rouen.fr/Persopage/Lecoutre/PAC.htm>  
LePrep, v.2.1.0 (01.04.2011) - <http://lmrs.univ-rouen.fr/Persopage/Lecoutre/PAC.htm>  
MetaboAnalyst, v.3.0 (13.10.2017) - <http://www.metaboanalyst.ca/faces/home.xhtml>  
NIPTeR, v.1.0.2 (09.03.2016) - <https://cran.r-project.org/web/packages/NIPTeR/index.html>  
PAST, v.3.17 (11.2017) - <http://folk.uio.no/ohammer/past/>  
R, v.3.4.2 (28.03.2017) - <https://cran.r-project.org/>  
Reference Value Advisor, v.2.0 (09.12.2015) <http://www.biostat.envt.fr/reference-value-advisor/>  
SNPStats (2016) - <https://www.snpstats.net/snpstats/start.htm?q=snpstats/start.htm>  
StatAnt (26.02.2017) - <https://cloud.mail.ru/public/HB5S/BqFvfqdl5>  
WINPEPI, v.11.65 (23.08.2016) - <http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>

### Список литературы

1. Хромов-Борисов НН.2016. Гармонизация статистических доказательств и предсказаний в биомедицине // Сб. докладов междунаро. научнопракт. конф. «I Открытый российский статистический конгресс» (Новосибирск, 20-22 октября 2015 г.), т. 4: Новосибирск: НГУЭУ, 499 с. - ISBN 978-5-7014-0730-3.

2. Benjamin DJ, Berger J, Johannesson M, Nosek BA, Wagenmakers EJ, Berk R, Bollen K, et al. 2017. Redefine statistical significance. *Nature Human Behaviour*, published online: 01 September 2017. DOI: 10.1038/s41562-017-0189-z  
URL: <https://www.nature.com/articles/s41562-017-0189-z>
3. Хромов-Борисов НН. 2015. Биостатистические программы свободного доступа. *Травматология и ортопедия России*, 4(76):154-159.  
URL: <http://journal.rniito.org/%20jour/article/viewFile/19/20>.

### **Проблема фенотипа в генетике**

*Хромов-Борисов Н.Н.*

Вяземский пер., д. 6, кв. 196, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

Тел.: +7 9522048949, e-mail: [Nikita.KhromovBorisov@gmail.com](mailto:Nikita.KhromovBorisov@gmail.com)

*Ключевые слова: генетика, фенотип*

### **The problem of phenotype in genetics**

*Khromov-Borisov N.N.*

Vyazemsky lane 6, apt. 196, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Tel.: +7 9522048949, e-mail: [Nikita.KhromovBorisov@gmail.com](mailto:Nikita.KhromovBorisov@gmail.com)

*Key words: genetics, phenotype*

Основной задачей генетики можно признать определение генотипа по фенотипу и фенотипа по генотипу. В обоих случаях результаты и выводы зависят от четкого распознавания обеих составляющих. Проблема четкого распознавания фенотипов возникает даже при изучении моногенного наследования, даже для классических менделевских признаков у гороха, о чем мы нередко забываем. Можно, например, вспомнить Уэлдона (1860-1906), который в выборках из рыночных сортов гороха классифицировал желтые, зеленые и морщинистые горошин на 24 типа, явно не поняв важности выведения чистых линий [1]. В 1909 г. Дарбишир (1879-1915) представил наиболее обширную (массированную) проверку менделевских закономерностей на примере окраски семян гороха, и он был единственным, кто честно представил подсчеты семян (горошин) не только с хорошо различимыми признаками – желтые (109 060), зеленые (36 186) и неопределенные (620) [2].

Другой классический пример – окраска шерсти (масть) у крупного рогатого скота породы Шортгорн: красная, белая и чалая, которые долго казались непрерывным спектром

окрасов («перекрывающимися фенотипами» по терминологии Сьюэлла Райта) и порождали сложные модели наследования (двух- и четырех-локусные) и попытки опровергнуть менделевские закономерности. Лишь в 1947 г. стало ясно, что основной причиной всех недоразумений является варьирование окраски гетерозигот от полностью красной до полностью белой и отличить такие крайние варианты от гомозигот удастся только, изучая под микроскопом распределение пигментных зерен в образцах шерсти (подробности см. [3]).

Дрозофилисты знают, что неспециалисту трудно различать некоторые признаки, такие как, например, тонкие различия в оттенках цвета глаз. Давно известно, что признаки по-разному проявляются в различных условиях как внешней среды – явления пенетрантности и экспрессивности, так и на фоне различных генотипических окружений – межгенные и межаллельные взаимодействия, т.е. явления типа межаллельной комплементации, эпистаза и плейотропии. Наиболее сложные ситуации возникают при изучении полигенно наследуемых признаков, когда каждый ген представлен в популяции множеством аллелей (генетический полиморфизм). По определению такие признаки являются предметом изучения генетики количественных признаков и/или популяционной генетики. Здесь уместно вспомнить воззрение А.М. Оловникова на старение, как на «универсальную хроническую болезнь количественных признаков» [4]. В медицинской генетике такими признаками являются так называемые многофакторные болезни. В русском языке одним из основных синонимов иностранного слова «фактор» является слово «причина», и такие заболевания по-русски следовало бы называть «многопричинными». Тогда совершенно очевидно, что причинами таких заболеваний являются не только (и не столько) генетические факторы, но и самые разнообразные и трудно контролируемые средовые факторы. Сейчас становится понятным, что подавляющее большинство полигенно наследуемых многопричинных заболеваний являются болезнями с ограниченной генетической обусловленностью. Отсюда с неизбежностью следует «Принцип непреодолимой неопределенности» при попытках обнаружения аллелей, предрасполагающих к многофакторным заболеваниям. Он проявляется хотя бы в том, что трудно отличить субъектов с болезнью («больных») и без болезни («здоровых»). Сегодня у субъекта нет данной болезни, и его можно отнести к контрольной группе, а завтра у него эта болезнь проявится, и он переходит в группу больных. Равным образом некорректно при поиске генотипов, предрасполагающих к высшим спортивным достижениям, отбирать в контрольную группу людей, ведущих сидячий образ жизни, или при попытках найти генотипические особенности у блокадников отбирать в контрольную группу людей, не проживавших в Ленинграде в годы блокады (см.

[4]). Неопределенность в проявлении и определении фенотипов в конце концов сказывается на надежности получаемых результатов и их интерпретации.

### **Список литературы**

1. Weldon WFR. 1902. Mendel's laws of alternative inheritance in peas. *Biometrika*, 1(2):228-254. URL: <http://www.esp.org/foundations/genetics/classical/holdings/w/wfrw-02.pdf>
2. Darbishire AD. 1909. An experimental estimation of the theory of ancestral contributions in heredity. *Proc Roy Soc London. Series B*, 81(545):61-79. URL: <http://rspb.royalsocietypublishing.org/content/81/545/61>
3. Хромов-Борисов НН. 1996. Приложение 2. Биометрические аспекты популяционной генетики. В кн.: Кайданов ЛЗ. Генетика популяций. М.: Высш. шк. 320 с. URL: [https://www.academia.edu/1622053/Biometrical\\_aspects\\_of\\_population\\_genetics](https://www.academia.edu/1622053/Biometrical_aspects_of_population_genetics)
4. Оловников АМ. 2003. Старение как универсальная хроническая "болезнь количественных признаков": клеточное старение и РНК-зависимая ионная модуляция продуктивности генов. *Биомедицинский журнал*, 4:31. URL: <http://www.medline.ru/public/art/tom4/art28.phtml>
5. Хромов-Борисов НН. 2016. Корректный статистический анализ частот генотипов по генам семейств *UCP* и *PPAR* в группе жителей блокадного Ленинграда и контрольной группе. *Успехи геронтол*, 29(3):454-460. URL: <https://independent.academia.edu/NikitaKhromovBorisov>

**Личность и рак: различия клинико-психологических  
и молекулярно-генетических характеристик личности больных  
при высокой и низкой скорости роста опухоли**

<sup>1\*</sup>Хуторянская Ю.В., <sup>2</sup>Жаринов Г.М., <sup>2</sup>Николаева А.В., <sup>2,3,4</sup>Хальчицкий С.Е.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский  
университет" МЗ РФ

ул. Литовская, д.2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194100

Тел. +79046164449, e-mail: julia.khutoryanskaya@gmail.com

<sup>2</sup>Российский научный центр радиологии и хирургических технологий МЗ РФ  
Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Научно-исследовательский детский ортопедический институт имени Г.И. Турнера Пушкин

<sup>4</sup>Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.  
Бехтерева, Санкт-Петербург

*Ключевые слова: психология, рак, молекулярно-генетическая диагностика*

**Personality and cancer: distinctions of clinical psychology  
and molecular genetics characteristics of the patients' identity  
at the high and low tumor's growth rate**

<sup>1\*</sup>Khutoryanskaya Yu V., <sup>2</sup>Zharinov G.M., <sup>2</sup>Nikolaeva A.V., <sup>2,3,4</sup>Khalchitsky S.E.

<sup>1</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University

Litovskay street 2, St. Petersburg, Russian Federation 194100

Tel. +79046164449, e-mail: julia.khutoryanskaya@gmail.com

<sup>2</sup>Federal State Institution Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies named  
after acad. A.M. Granov, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup>The Turner Scientific and Research Institute for Childrens Orthopedics, St. Petersburg,  
Russian Federation

<sup>3</sup>Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg,  
Russian Federation

*Key words: psychology, Cancer, Molecular and Genetic Diagnostics*

Одной из важных проблем онкологии является выявление медико-психологических аспектов онкологического заболевания и лежащих в их основе особенностей генотипа больного.

Использование высокотехнологичных методов диагностики позволяет выявлять

злокачественные новообразования на ранних этапах их развития, что способствует увеличению продолжительности жизни онкологических пациентов. Однако не находится однозначных объяснений, почему скорость развития онкологического процесса у каждого отдельно взятого пациента разная, и с чем именно может быть связан данный аспект. В качестве одной из возможных причин предполагается неоднократно подмечаемая проблема психологической обусловленности неблагоприятного течения онкозаболевания [1].

Известно, что адаптационные ресурсы у больных, имеющих онкологическое заболевание и перенесших оперативное вмешательство, снижены [2], следовательно, запускаются физиологические процессы, подавляющие естественные защитные механизмы организма. Очевидна взаимосвязь между тяжелыми соматическими заболеваниями и психическими расстройствами (в том числе, невротическими реакциями, реактивными психозами и т.п.) [3], которые усугубляют тяжесть состояния, степень дезадаптации больного и негативно сказываются на продолжительности и качестве жизни.

Изучение различий клинико-психологических характеристик личности и особенностей системы отношений пациентов с крайними (высокими и низкими) показателями скорости роста опухолей представляет особый интерес для понимания клинического «поведения» злокачественных клеток и поиска ответов на вопрос: могут ли психические факторы и связанные с ними особенности генотипа больного воздействовать на поведение (агрессивность) и скорость развития раковых клеток.

Кроме того, весьма значимо изучить в параллельном исследовании полиморфные участки генов метаболизма нейромедиаторов, которые регулируют психоэмоциональную сферу человека и выявить корреляции между психологическими характеристиками, полиморфизмами нейротрансмиттерных генов и соответствием их группам с благоприятным и неблагоприятным прогнозом исхода заболевания.

По результатам наших исследований были сделаны следующие выводы:

1. Вне зависимости от прогноза клинического течения рака поджелудочной железы (РПЖ) отношение пациентов к ситуации заболевания характеризуется преобладанием избегающего поведения.
2. В группе пациентов с неблагоприятным прогнозом клинического течения РПЖ преобладающим является эргопатический компонент отношения к болезни.
3. У пациентов с неблагоприятным прогнозом чаще наблюдается отсутствие жизненных целей или негативное отношение к возможностям их реализации.

Результаты молекулярно-генетических исследований генов, определяющих метаболизм нейромедиаторов, свидетельствуют о том, что у больных с

благоприятным и неблагоприятным прогнозом имеется ряд отличий в полиморфных областях исследованных генов. Подобные различия выявлены при анализе VNTR-полиморфизмов в генах *SLC6A4* и *MAOA*. Исследования полиморфных участков в генах *DRD4*, *COMT* имеют тенденцию к различиям в исследованных группах, но для достижения статистической значимости требуются дополнительные исследования.

#### **Список литературы**

1. Залуцкий И.В., Махнач Л.М., Жуковец А.Г., Шишковская О.А. Особенности внутренней картины болезни у некоторых групп онкологических больных. *Здравоохранение* 2010, №3:54-56.
2. Русина Н.А. Реакции адаптации пациентов онкологической клиники [Электронный ресурс]. *Медицинская психология в России: электрон. науч. журн.* 2013, N 5 (22). URL: <http://mprj.ru> (дата обращения: 27.03.2017).
3. Чулкова В.А., Моисеенко В.М. Психологические проблемы в онкологии. *Практическая онкология* 2009, 10 (3):151-157.

#### **Ассоциация генетических полиморфизмов с инфицированным выкидышем**

*Цечоева Л.Ш.\*, Тапильская Н.И.*

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И.

Джанелидзе»

Будапештская ул., дом 3, лит. А, Санкт-Петербург, 192242, Россия

\*Тел. +7 (812) 384-46-45, e-mail: doctor-leila@yandex.ru

*Ключевые слова: инфицированный выкидыш, полиморфизм генов, дисплазия соединительной ткани, репродуктивное здоровье*

#### **Association of genetic polymorphisms with an infected miscarriage**

*Tsechoeva L.Sh.\*, Tapilskaya N.I.*

St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine

Budapeshtskaya str. 3, St. Petersburg, 192242, Russian Federation

\*phone: +7 (812) 384-46-45, e-mail: doctor-leila@yandex.ru

*Key words: infected miscarriage, genetic polymorphisms, connective tissue dysplasia, reproductive health*

Инфицированный выкидыш является крайне актуальной проблемой акушерства и гинекологии, так как по данным систематического анализа Всемирной организации здравоохранения в структуре материнской смертности данная патология составляет 7,9-14,9% от всей летальности, а утрата и/или нарушение репродуктивной функции в дальнейшем приводят к безвозвратным демографическим потерям [1].

Одной из причин невынашивания беременности с высоки риском инфицирования является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), при этом основными причинами развития ИЦН являются активный воспалительный процесс [2] и недифференцированная дисплазия соединительной ткани [3].

**Цель исследования:** изучить распространенность генетических полиморфизмов ассоциированных с риском с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) у пациентов с инфицированным поздним выкидышем.

**Материалы и методы:** С апреля по май 2017 года проспективно проведено обследование пациенток (n=109) репродуктивного возраста (средний возраст 30,1±3,9 лет), поступивших на стационарное лечение по поводу позднего инфицированного выкидыша: в сроке гестации 14-21 недель беременности. Исследованы полиморфизмы части генов NOS3, PAI-1, IL1b, TNFA, PPARG, PGC1A, MMP1.

**Результаты:** Генетические полиморфизмы у беременных с инфицированным выкидышем имели место у 29 (26,6%) пациенток, при этом зарегистрированы у 12 (11,0%) генетические полиморфизмы MMP1, у 6 (5,5%) - NOS3, у 4 (3,7%) - IL1b, у 3 (2,8%) - TNFA, у 3 (2,8%) - PPARG, у 3 (2,8%) - PAI-1, у 2 (1,8%) - PGC1A. При проведении корреляции между клинической картиной и наличием генетических полиморфизмов установлено, что наличие полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы (коллагеназы-1) MMP-1 (2G/2G) ассоциировано с истмико-цервикальной недостаточностью. Наличие генетических полиморфизмов IL1b, TNFA и NOS3 было ассоциировано с развитием выраженного синдрома системной воспалительной реакции (4 степени) у женщин с инфицированным выкидышем, которое сопровождалось выраженной гипертермией тела, лейкоцитоз (более  $15 \times 10^9/\text{л}$ ), положительным прокальцитонинным тестом и повышением острофазовых показателей, что потребовало активной хирургической тактики с последующей утратой репродуктивной функции у беременных данной группы.

**Выводы:** С накоплением фундаментальных знаний начинает трансформироваться осознание причин невынашивания беременности и преждевременных родов: на первое место выступает инфекционный фактор как ведущий, образующий в цепи патогенетических звеньев причинно-следственные связи или придающий модальность другим факторам [2, 3].

Однако генетически-детерминированная реакция на инфекционный агент зависит от полиморфизма генов, ответственных за воспаление, при этом к настоящему времени установлено более 40 генов, полиморфизмы которых ассоциированы с «ненормальной» реакцией на бактериальную, грибковую и/или вирусную инфекции, в результате чего может произойти прерывание беременности. Экспресс-определение данных полиморфизмов в клинической практике у беременных с инфицированным выкидышем может кардинально повлиять на тактику ведения данных пациентов, что может снизить материнскую смертность.

#### **Список литературы:**

1. Савичева А.М., Соколовский Е.В., Тапильская Н.И. и др. Инфекционно-воспалительные заболевания в акушерстве и гинекологии. Руководство для врачей / Под редакцией Э.К. Айламазяна. Москва, 2016.
2. Тапильская НИ, Карпеев СА, Кузнецова ИВ. Хронический эндометрит - субклиническое воспаление органов малого таза. Гинекология 2014, 16(1):104-109.
3. Тапильская НИ., Савичева А., Шипицына Е.В. Применение препарата Лактоженаль для коррекции нарушений микробиоценоза влагалища у беременной с наложенным швом на шейку матки: клинический случай и обзор литературы. Журнал акушерства и женских болезней 2016, 65(6): 89-95.

## **Уровень обеспеченности витамином D у пациентов с рассеянным склерозом**

*Шмонина И.А.<sup>1\*</sup>, Каронова Т.Л.<sup>1,2</sup>, Толоян Н.А.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ

\* ул. Льва Толстого, 6-8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

Тел. +7 911 979 52 92, e-mail: [iashmonina@gmail.com](mailto:iashmonina@gmail.com)

<sup>2</sup> ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Российская Федерация

*Ключевые слова: дефицит витамина D, недостаток витамина D, рассеянный склероз*

### **Vitamin D status in patients with multiple sclerosis**

*Shmonina I.A.<sup>1\*</sup>, Karonova T.L.<sup>1,2</sup>, Totolyan N.A.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University

\* 6-8 L. Tolstoy st., St Petersburg, Russian Federation, 197022

Tel. +7 911 979 52 92, e-mail: [iashmonina@gmail.com](mailto:iashmonina@gmail.com)

<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Centre, Russian Federation

*Key words: vitamin D deficiency, vitamin D insufficiency, multiple sclerosis*

**Введение:** По данным исследований последних лет установлен вклад дефицита витамина D в патогенез аутоиммунных заболеваний, в том числе рассеянного склероза (РС) [1-5], что делает актуальным изучение уровня обеспеченности витамином D у пациентов с РС. Целью настоящего исследования явилось оценить частоту недостатка и дефицита витамина D у пациентов с РС, проживающих в Санкт-Петербурге.

**Материалы и методы:** Опрошены 122 пациента с установленным диагнозом РС (достоверным по критериям McDonald 2010) по поводу терапии препаратами витамина D и предшествующей оценки уровня обеспеченности витамином D. У этих пациентов и у сопоставимой по полу и возрасту контрольной группы здоровых жителей Санкт-Петербурга (n=322) произведен анализ уровня 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови методом иммунохемилюминисцентного анализа на анализаторе AbbottArchitect 8000 (США). Уровень 25(OH)D оценивался согласно критериям Международного общества эндокринологов (2011) [6] и клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов [7]. Сравнивалась распространенность недостаточности и дефицита витамина D у пациентов с РС и в контрольной группе. Статистическая обработка осуществлялась с помощью программы IBM SPSS Statistics v23.

**Результаты:** Из 122 опрошенных больных РС только 38 (31%) когда-либо назначалась терапия препаратами витамина D, причём всего у 2 (1,6 %) пациентов был предварительно доказан дефицит витамина D. 63% (24 из 38) пациентов последовали рекомендациям и получали терапию. Из 122 обследованных пациентов с РС дефицит витамина D был выявлен у 27 человек (81%), недостаток у 5 человек (15%). Ожидаемо в группе пациентов с РС, которые ранее получали терапию препаратами витамина D, уровень обеспеченности витамином D был статистически значимо выше, чем у пациентов, никогда не получавших препараты витамина D ( $p < 0,001$ ). У пациентов с РС дефицит витамина D встречался статистически значимо чаще, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

**Выводы:** Отсутствие чётких рекомендаций является главной причиной, вследствие которой пациентам с РС в Санкт-Петербурге редко назначается как обследование для выявления дефицита витамина D, так и терапия препаратами витамина D. Наше исследование показало высокую распространённость недостаточности и дефицита витамина D у пациентов с РС и необходимость их коррекции в комплексной терапии этих больных.

#### **Список литературы**

1. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. 2010. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, Vol.9, № 6: 599-612.
2. Munger KL, Ascherio A. 2007. Risk factors in the development of multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol*, Vol.3, №5: 739-748.
3. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. 2010. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*, Vol.133, № 7: 1869-1888.
4. Baeke F, Takiishi T, Korf H et al. 2010. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*, 10: 482-496.
5. Ascherio A, Munger KL, White R et al. 2014. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*, Vol.71, №3: 306-314.
6. Holick M.F. Evaluation, treatment and Prevention of Vitamin D deficiency: an Endocrine society clinical practice guideline. 2011. *J Clin Metab*, 9: 1911-1930.
7. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика». 2015. Available from: [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rek\\_vit\\_d\\_2015.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rek_vit_d_2015.pdf)

**Цитогеномика аутизма: идентификация процессов-кандидатов заболевания с помощью оригинальных интерпретационных технологий**

*Юров И.Ю.<sup>1,2,3\*</sup>, Ворсанова С.Г.<sup>1,2</sup>, Зеленова М.А.<sup>1,2</sup>, Васин К.С.<sup>1,2</sup>,  
Куриная О.С.<sup>1,2</sup>, Демидова И.А.<sup>1,2</sup>, Юров Ю.Б.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

<sup>2</sup> Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева)  
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

<sup>3</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва

\* Загородное шоссе 2/16, 117152, Москва, +7(495)1090393, ivan.iourov@gmail.com

*Ключевые слова: геном, аутизм, процессы-кандидаты, биоинформатика*

**Cytogenomics of autism: identification of candidate processes  
by the original interpretational technology**

*Iourov I.Y.<sup>1,2,3\*</sup>, Vorsanova S.G.<sup>1,2</sup>, Zelenova M.A.<sup>1,2</sup>, Vasin K.S.<sup>1,2</sup>, Kurinnaia O.S.<sup>1,2</sup>, Demidova  
I.A.<sup>1,2</sup>, Yurov Y.B.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> FSBSI «Mental Health Research Center», Moscow

<sup>2</sup> Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian  
National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

<sup>3</sup> FSBEI FPE «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of the Ministry of Healthcare  
of the Russian Federation, Moscow

*Key words: genome, autism, candidate processes, bioinformatics*

**Введение:** Геномная патология является одним из наиболее известных молекулярных механизмов аутистических расстройств. Несмотря на то, что вариации генома при аутизме исследуются на протяжении последних 10-15 лет [1-4], существует острая необходимость системно-биологического анализа для установления причинно-следственной связи между генетическими изменениями и нарушениями психики при данном заболевании [1, 5]. В настоящей работе был оценен потенциал интерпретационных и цитогеномных технологий с помощью анализа данных крупной когорты детей с аутизмом и умственной отсталостью.

**Материал и методы:** Интерпретационные технологии, позволяющие системно-биологический *in silico* анализ [5] были использованы для оценки последствий цитогеномных вариаций (хромосомные аномалии и вариации числа копий

последовательности ДНК или CNV) у 500 детей с аутизмом и умственной отсталостью, исследованных с помощью молекулярного кариотипирования (разрешение >1тыс. пн).

**Результаты:** У 127 индивидуумов (25,4%) были обнаружены геномные перестройки (CNV) и хромосомные аномалии, которые, согласно результатам использования интерпретационной технологии, ассоциированы с нарушением функционирования ЦНС. Помимо этого, использование системно-биологического анализа геномных вариаций в остальных случаях показал, что у не менее чем 66% детей (n=330) возможно определить процессы-кандидаты, связанные с нарушениями психики. Таким образом, эффективность применения интерпретационных технологий вместе с цитогеномными увеличивает эффективность последних фактически в 4 раза по сравнению с общепринятыми значениями молекулярно-цитогенетической диагностики [6]. В отдельных случаях подтверждение вовлечения процессов-кандидатов позволило предложить успешное терапевтическое вмешательство [7].

**Заключение:** Полученные данные демонстрируют, что интерпретационные и цитогеномные технологии должны использоваться вместе для значительного увеличения эффективности молекулярной диагностики с последующей разработкой тактики терапевтических вмешательств при генетически обусловленных нарушениях психики.

Работа поддержана грантами Российского Научного Фонда (проекты 14-35-00060 и 14-15-00411) и РФФИ (проекты 16-54-76016 ЭРА\_а и 17-04-01366А).

### Список литературы

1. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. 2006. Chromosomal variation in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypotheses. *Int Rev Cytol*, 249:143-191.
2. Yurov YB, Vorsanova SG, Iourov IY, Demidova IA, Beresheva AK, Kravetz VS, Monakhov VV, Kolotii AD, Voinova-Ulas VY, Gorbachevskaya NL. 2007. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy. *J Med Genet*, 44:521-525.
3. Vorsanova SG, Yurov IY, Demidova IA, Voinova-Ulas VY, Kravets VS, Solov'ev IV, Gorbachevskaya NL, Yurov YB. 2007. Variability in the heterochromatin regions of the chromosomes and chromosomal anomalies in children with autism: identification of genetic markers of autistic spectrum disorders. *Neurosci Behav Physiol*, 37:553-558.
4. Vorsanova SG, Voinova VY, Yurov IY, Kurinnaya OS, Demidova IA, Yurov YB. 2010. Cytogenetic, molecular-cytogenetic, and clinical-genealogical studies of the mothers of children with autism: a search for familial genetic markers for autistic disorders. *Neurosci Behav Physiol*, 40:745-756.

5. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. 2014. In silico molecular cytogenetics: a bioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research. *Mol Cytogenet*, 7:98.
6. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. 2008. Recent patents on molecular cytogenetics. *Recent Pat DNA Gene Seq*, 2:6-15.
7. Iourov IY, Vorsanova SG, Voinova VY, Yurov YB. 2015. 3p22.1p21.31 microdeletion identifies CCK as Asperger syndrome candidate gene and shows the way for therapeutic strategies in chromosome imbalances. *Mol Cytogenet*, 8:82.

**Соматические геномные вариации в клетках головного мозга при нервных и психических заболеваниях**

*Юров Ю.Б.*<sup>1,2\*</sup>, *Ворсанова С.Г.*<sup>1,2</sup>, *Колотий А.Д.*<sup>1,2</sup>, *Лиер Т*<sup>4</sup>, *Кравец В.С.*<sup>1,2</sup>, *Соловьев И.В.*<sup>1</sup>,  
*Юров И.Ю.*<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ Научный центр психического здоровья», Москва

<sup>2</sup> Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

<sup>3</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва

<sup>4</sup> Институт генетики человека, Университет Фридриха Шиллера, Йена, Германия

\* Загородное шоссе 2/16, 117152, Москва, +7(495)1090393, [y\\_yurov@yahoo.com](mailto:y_yurov@yahoo.com)

*Ключевые слова: геном, головной мозг, хромосомы, аутизм, болезнь Альцгеймера, шизофрения, мозаицизм*

**Somatic genomic variations in the brain in nervous and psychiatric diseases**

*Yurov Y.B.*<sup>1,2\*</sup>, *Vorsanova S.G.*<sup>1,2</sup>, *Kolotii A.D.*<sup>1,2</sup>, *Liehr T.*<sup>4</sup>, *Kravets V.S.*<sup>1,2</sup>,  
*Soloviev I.V.*<sup>1</sup>, *Iourov I.Y.*<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> FSBSI «Mental Health Research Center», Moscow

<sup>2</sup> Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

<sup>3</sup> FSBEI FPE «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>4</sup> Institute of Human Genetics, Friedrich Schiller University, Jena, Germany

*Key words: genome, brain, chromosomes, autism, Alzheimer's disease, schizophrenia, mosaicism*

**Введение:** Исследования генома клеток головного мозга человека последних лет свидетельствуют о том, что приобретенные генетические изменения в виде геномных и хромосомных мутаций/нестабильности могут быть причиной межиндивидуальной функциональной вариабельности центральной нервной системы (ЦНС) как в норме, так и при патологии. Ранее нами была сформулирована гипотеза о возможном вовлечении соматического мозаицизма и геномной нестабильности в патогенез ряда психических болезней, включая болезнь Альцгеймера (БА), шизофрению и аутизм [1, 2]. Тем не менее, масштаб и роль спонтанных геномных вариаций в нервных клетках в норме и при психической патологии до настоящего времени остаются невыясненными. Целью настоящего исследования явилось изучение соматической вариабельности генома клеток головного мозга при БА, шизофрении и аутизме.

**Материал и методы:** С помощью молекулярно-цитогенетических технологий на основе FISH и МСВ, подробно описанных ранее [3-5], были исследованы 16, 12 и 7 образцов головного мозга индивидуумов с шизофренией, аутизмом, и БА, соответственно, а также 35 образцов контрольной группы. Исследования проводились также с помощью молекулярного кариотипирования методом SNP/array (разрешение не менее 1 тыс. пн).

**Результаты:** Проведенные молекулярно-нейроцитогенетические исследования показали, что в клетках головного мозга при шизофрении наблюдается соматический мозаицизм в виде мозаичной анеуплоидии хромосом 1, X и Y, при БА — соматический мозаицизм и геномная нестабильность в виде структурных и численных аномалий хромосом 21 и X, а при аутизме — соматический мозаицизм и геномная нестабильность в виде структурных и численных аномалий хромосом 15 и X. Молекулярное кариотипирование отчасти подтвердило полученные данные, а также продемонстрировало наличие хромотрипсиса в образцах головного мозга при аутизме.

**Выводы:** Полученные данные подтверждают ранее выдвинутую гипотезу относительно роли геномной нестабильности, выявляемой в клетках ЦНС, в патогенезе болезней мозга [5-7]. Примечательно, что нестабильность/мозаицизм при каждом из исследованных заболеваний носит хромосомоспецифический характер. Таким образом, серия проведенных исследований указывает на новый генетический механизм нарушения функционирования ЦНС при психических расстройствах.

Работа поддержана грантами Российского Научного Фонда (проекты 14-35-00060 и 14-15-00411) и РФФИ (проекты 16-54-76016 ЭРА\_а и 17-04-01366А)

## Список литературы

1. Yurov YB, Vostrikov VM, Vorsanova SG, Monakhov VV, Iourov IY. 2001. Multicolor fluorescent in situ hybridization on post-mortem brain in schizophrenia as an approach for identification of low-level chromosomal aneuploidy in neuropsychiatric diseases. *Brain Dev*, 23(Suppl 1):S186-190.
2. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. 2013. Somatic cell genomics of brain disorders: a new opportunity to clarify genetic-environmental interactions. *Cytogenet Genome Res*, 139:181-188.
3. Iourov IY, Vorsanova SG, Pellestor F, Yurov YB. 2006. Brain tissue preparations for chromosomal PRINS labeling. *Methods Mol Biol*, 334:123-132.
4. Yurov YB, Iourov IY, Vorsanova SG, Demidova IA, Kravetz VS, Beresheva AK, Kolotii AD, Monakhov VV, Uranova NA, Vostrikov VM, Soloviev IV, Liehr T. 2008. The schizophrenia brain exhibits low-level aneuploidy involving chromosome 1. *Schizophr Res*, 98:139-147.
5. Iourov IY, Vorsanova SG, Liehr T, Yurov YB. 2009. Aneuploidy in the normal, Alzheimer's disease and ataxia-telangiectasia brain: differential expression and pathological meaning. *Neurobiol Dis*, 34:212-220.
6. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. 2011. Genomic landscape of the Alzheimer's disease brain: chromosome instability - aneuploidy, but not tetraploidy - mediates neurodegeneration. *Neurodegener Dis*, 8:35-37.
7. Yurov YB, Vorsanova SG, Liehr T, Kolotii AD, Iourov IY. 2014. X chromosome aneuploidy in the Alzheimer's disease brain. *Mol Cytogenet*, 7:20.

### **«Прогностическая» биопсия меланомы хориоидеи: за и против**

*Яровая В.А.<sup>1\*</sup>, Яровой А.А.<sup>1</sup>, Зарецкий А.Р.<sup>2,3</sup>, Демидов Л.В.<sup>4</sup>, Сендерович А.И.<sup>4</sup>,  
Назарова В.В.<sup>4</sup>, Коробов Е.Н.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова МЗ РФ, Москва;  
\*Бескудниковский бульвар 59а, Москва, Россия, 127486

Тел.: +74994888943, email: [onco@mntk.ru](mailto:onco@mntk.ru)

<sup>2</sup> ООО «Евроген Лаб», Москва

<sup>3</sup> РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

<sup>4</sup> НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва

*Ключевые слова: меланома хориоидеи, тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ), эндорезекция опухоли, цитогенетическое исследование, молекулярно-генетическое исследование*

### **Uveal melanoma “prognostic biopsy”: pro and contra**

*Yarovaya V.A.<sup>1\*</sup>, Yarovoy A.A.<sup>1</sup>, Zaretsky A.R.<sup>2,3</sup>, Demidov L.V.<sup>4</sup>, Senderovich A.V.<sup>4</sup>,  
Nazarova V.V.<sup>4</sup>, Korobov E.N.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow

\*Beskudnikovsky blvd, 59a, Moscow, Russia, 127486

Tel.: +74994888943, email: [onco@mntk.ru](mailto:onco@mntk.ru)

<sup>2</sup> «Evrogen Lab» LLC, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>4</sup> N.N.Blokhin National Medical Oncology Center, Moscow, Russia

*Keywords: uveal melanoma, fine needle aspiration biopsy (FNAB), tumor endoresection, cytogenetic testing, molecular genetic testing*

**Введение:** Биопсия меланомы хориоидеи (МХ) как в виде тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ), так и в виде хирургического удаления опухоли, – инвазивная манипуляция, отношение к которой неоднозначно в связи с нарушением целостности опухоли, возможно, провоцирующего ее рост и обсеменение окружающих тканей клетками МХ, а также с некоторыми данными о экстрабульбарном росте опухоли после проведения процедуры. В то же время, в последнее десятилетие биопсия МХ активно внедряется западными коллегами в офтальмоонкологическую практику. Целью нашей работы стал анализ безопасности и возможностей биопсии МХ с прогностической целью («прогностической» биопсии) на основе первого отечественного опыта.

**Материалы и методы:** Проведены 82 биопсии МХ у 82 пациентов в возрасте от 14 до 84 лет (средний возраст 50,9 лет). На первом этапе работы безопасность (риск обсеменения биопсийного канала клетками опухоли) и эффективность (объем клеточного материала) ТИАБ МХ были исследованы при ее проведении на энуклеированных глазах (n=22). У 60 пациентов выполнен анализ опухоли при проведении органосохраняющего лечения: при брахитерапии методом получения опухолевой ткани была ТИАБ (n = 45) и эндорезекции опухоли (n=15). ТИАБ осуществляли трансквитреально тонкостенными иглами размером 25G (n=27) и 27G (n=13) через специальный порт-проводник и трансклерально с использованием игл 30G (n = 5). После проведения цитологического исследования у 35 пациентов выполняли анализ копийности 3 хромосомы методом FISH. У 38 пациентов панель исследуемых молекулярных маркеров включала мутации в «горячих точках» генов *GNAQ*, *GNA11*, *EIF1AX*, *SF3B1* и *TERT* в ДНК. Кроме того, методом FISH определяли количество копий генов *PPARG* и *MYC*, а также иммуноцитохимически исследовали уровень экспрессии белка VAP1.

**Результаты и обсуждение:** Гистологическое исследование биопсийных каналов склеры ни в одном случае не выявило опухолевых клеток в их просветах при использовании порт-проводников. Материал, полученный при биопсии, успешно сохраняли в специализированном консерванте «ЦитоПротект» (ООО «Евроген Лаб», Москва). Во всех случаях ТИАБ при различном уровне клеточности препаратов биопсийного материала было достаточно для проведения цитологического исследования. 73 пациентам было проведено как цитологическое, так и молекулярно-генетическое исследование. У 22 (63%) пациентов выявлена потеря одной копии 3 хромосомы (от 3% до 90%). Трисомия выявлена у 6 (17%) человек. У 7 (20%) пациентов клетки МХ имели нормальный набор хромосом. Мутация гена *GNAQ* выявлена у 19 (50%) человек (в том числе «экзотические» мутации – у 2 человек), *GNA11* – у 12 (32%), *EIF1AX* – у 5 (13%) пациентов, *SF3B1* – в 8 (21%) случаях. Ни в одном случае не имела место мутация гена *TERT*. У 2 человек (5%) выявлена делеция *PPARG* и у 6 (16%) пациентов амплификация *MYC*. Отсутствие экспрессии белка VAP1 было обнаружено у 5 (13,2%) пациентов. Таким образом, показана пригодность материала ТИАБ для ПЦР-анализа и для иммуноцитохимического исследования. Осложнение при проведении ТИАБ (кровоизлияние в полость стекловидного тела) имело место лишь у одного пациента (1%), что потребовало проведения витрэктомии. В сроки наблюдения от 3 до 19 месяцев случаев экстрабульбарного роста МХ по биопсийному каналу не было.

**Заключение:** предложенная технология биопсии МХ при проведении органосохраняющего лечения позволяет получить достаточный материал для

цитологического и развернутого молекулярно-генетического анализа опухоли с прогностической целью. Показана безопасность ее выполнения по предложенной технике без случаев имплантации опухолевых клеток в биопсийном канале и серьезных осложнений. Проведение «прогностической биопсии» является перспективным направлением в изучении МХ.

**Исследование профиля экспрессии генов у пациентов с медуллобластомой методом NanoString**

*Ясько Л.А.<sup>1\*</sup>, Друй А.Е.<sup>1,2</sup>, Пануша Л.И.<sup>1</sup>, Белогурова М.Б.<sup>3</sup>, Зайчиков А.Н.<sup>4</sup>, Масчан А.А.<sup>1</sup>, Новичкова Г.А.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва

<sup>2</sup>ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург

<sup>3</sup>СПб ГБУЗ Городская клиническая больница №31, Санкт-Петербург

<sup>4</sup>ГБУЗ Областная детская клиническая больница №1, Екатеринбург

\*117198 Москва, ул. Саморы Машела, д.1, +7 (495) 287-65-70, доб. 5408,  
liudmila.yasko@fccho-moscow.ru

*Ключевые слова: медуллобластома, профиль экспрессии генов, молекулярные подгруппы*

**Examination of gene expression profile in patients with medulloblastoma based on NanoString technology**

*Yasko L.<sup>1\*</sup>, Druy A.<sup>1,2</sup>, Papusha L.<sup>1</sup>, Belogurova M.<sup>3</sup>, Zaychikov A.<sup>4</sup>, Maschan A.<sup>1</sup>, Novichkova G.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Research Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russia

<sup>3</sup>City Clinical Hospital #31, St. Petersburg, Russia

<sup>4</sup>Regional Children's Hospital #1, Yekaterinburg, Russia

*Key words: medulloblastoma, gene expression profiling, molecular subgroups*

**Введение:** Исследование профиля экспрессии генов является одним из основных методов, позволяющих классифицировать медуллобластому (МБ), наиболее распространенную злокачественную опухоль центральной нервной системы у детей, на 4

молекулярно–генетических группы: WNT, SHH, группа 3, группа 4, которые драматически различаются по прогнозу заболевания [1]. Анализ экспрессии генов с помощью технологии NanoString применим для исследования фрагментированной РНК, выделенной из фиксированной ткани, и отличается надежностью, высокой скоростью получения и анализа данных [2]. Целью настоящей работы явилось исследование профиля экспрессии генов, направленное на выявление молекулярно-генетических подгрупп медуллобластомы с использованием технологии NanoString, в российской когорте пациентов.

**Материалы и методы:** Определение групп МБ проводилось методом NanoString, согласно стандартной методике. Материалом исследования явилась ткань опухоли, фиксированная в формалине и залитая в парафиновый блок. РНК в количестве 300 нг, использовалась для анализа экспрессии генов. Исследование включало гибридизацию РНК и зондов в течение 16 часов, автоматизированную очистку продуктов гибридизации и подготовку картриджа (иммобилизацию комплексов РНК-зонды) и сканирование на флуоресцентном анализаторе nCounter (NanoString, США).

Определение подгрупп МБ ретроспективно проведено у 65 пациентов в возрасте от 1,5 мес до 16 лет. Диагноз был верифицирован в ПАО ФБГУ НМИЦ им. Дмитрия Рогачева в период с 2013 по 2016 г. Пациенты получали терапию по различным версиям протокола НТ. Медиана наблюдения составила 30 месяцев. С целью верификации диагностических возможностей метода NanoString была сформирована тестовая когорта, состоящая из 7 пациентов (WNT – 1, SHH – 4, подгруппа 3 – 2 пациента), у которых принадлежность к молекулярно-генетической подгруппе медуллобластомы была определена на основании исследования профиля метилирования ДНК, наличия мутации в экзоне 3 гена *CTNNB1*, сочетания десмопластического гистологического строения опухоли с ранним возрастом пациента.

**Результаты:** Распределение образцов МБ на молекулярно-генетические подгруппы в тестовой когорте полностью соответствовало результатам проведенной ранее классификации, что подтвердило диагностические возможности метода NanoString.

В валидационной когорте выявлено следующее распределение пациентов: WNT – 8, SHH – 15, группа 3 – 16 и группа 4 – 26 больных. Выявлены значимые различия в показателях бессобытийной выживаемости ( $p=0,011$ ) в зависимости от молекулярно-генетических подгрупп опухоли: WNT -  $0,83\pm 0,15$ ; SHH -  $0,46 \pm 0,16$ ; группа 3 -  $0,40\pm 0,13$ ; группа 4 -  $0,8\pm 0,10$ .

**Выводы:** В настоящем исследовании диагностические возможности технологии NanoString для классификации пациентов с медуллобластомой на молекулярно-генетические

подгруппы были подтверждены. Метод продемонстрировал надежное и клинически значимое разделение пациентов и может быть использован в рутинной диагностической практике у пациентов с диагнозом медуллобластома.

#### **Список литературы**

1. Northcott P.A., Korshunov A., Witt H. et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol* 2011, 29:1408–1414.
2. Northcott, P.A., Shih D.J., Remke M. et al. Rapid, reliable, and reproducible molecular sub-grouping of clinical medulloblastoma samples. *Acta Neuropathol* 2012, 123:615-626.

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

### **Constitutional and somatic rearrangement of chromosome 21 in acute lymphoblastic leukaemia: call for patients**

*Claire Schwab and Christine Harrison*

Leukaemia Research Cytogenetics Group, Newcastle University

Acute lymphoblastic leukaemia (ALL) is the most common childhood cancer. Approximately 2% of patients show intrachromosomal amplification of chromosome 21, iAMP21. iAMP21 is defined as a primary cytogenetic abnormality with a complex structure of one copy of chromosome 21 comprising multiple regions of gain, amplification, inversion and deletion, which was highly variable between patients. These aberrations were identified from cytogenetics, fluorescence in situ hybridisation (FISH) and genomic analysis. iAMP21 patients have a poor prognosis when treated with standard therapy, although dramatically improved outcomes have been achieved by intensification of treatment [1].

In 530 cases collected internationally by the Ponte di Legno International Childhood ALL Group, there were several patients with constitutional abnormalities involving chromosome 21, including 5 patients with Robertsonian translocation between chromosomes 15 and 21, rob(15;21)(q10;q10) [2]. Robertsonian translocations are found in about 1 in 1,000 newborns but rob(15;21)c accounts for only 0.5–1% of these. To confirm these incidences, we interrogated cytogenetics databases. Only 3 patients among 93,000 referrals for haematological malignancies to the Munich Leukaemia Laboratory and West Midlands Regional Genetics Laboratory carried rob(15;21)c. Similarly, only 16 cases were found among approximately 300,000 referrals to UK regional cytogenetics laboratories for investigation of infertility or previous Down syndrome birth. From these data, we estimate the risk of iAMP21 ALL in carriers of rob(15;21)c to be increased approximately 2,700-fold over the general population. This association is remarkably specific. All patients in this study with rob(15;21)c had iAMP21 ALL, implying that they are not predisposed to other forms of ALL, nor other cancers, as far as we can ascertain. Furthermore, the only Robertsonian translocation associated with iAMP21 ALL was rob(15;21)c.

We also identified 4 patients with a constitutional ring chromosome 21, r(21)c, who also developed iAMP21 ALL. Ring chromosomes occur in approximately 1 in 25,000 known conceptions, with a subset involving chromosome 21. The incidence of r(21)c is therefore very similar to that of rob(15;21)c, implying that these patients are also predisposed to iAMP21 ALL.

We have recently published a study in Nature in which we used genomic, cytogenetic and transcriptional analysis to reconstruct the evolution of iAMP21 ALL [3]. In rob(15;21)c cases, amplification of chromosome 21 is initiated by chromothripsis – a mutational process in which a one-off catastrophic event shatters one or a few chromosomal regions leading to large numbers of localized genomic rearrangements. The chromothripsis involves both sister chromatids of the Robertsonian chromosome, a novel mechanism for cancer predisposition. In sporadic iAMP21, breakage-fusion-bridge cycles are typically the initiating event, often followed by chromothripsis. In both sporadic and rob(15;21)c-associated iAMP21, the final stages frequently involve duplications of the entire abnormal chromosome. The end-product is a derivative of chromosome 21 or the rob(15;21)c chromosome with gene dosage optimized for leukaemic potential, showing constrained copy-number levels over multiple linked genes.

We are continuing to investigate the striking association between these rare constitutional chromosome abnormalities and iAMP21 ALL. We would like to establish the true incidence of ALL in these patients and further investigate the mechanisms that predispose to iAMP21 formation. We are very keen to hear from any clinicians or genetic counsellors who may know of individuals or families carrying either a rob(15;21)c or a r(21)c who may or may not have developed leukaemia or other cancers.

If you have any data that you would like add to our study please send us an email at either [claire.schwab@ncl.ac.uk](mailto:claire.schwab@ncl.ac.uk) or [christine.harrison@ncl.ac.uk](mailto:christine.harrison@ncl.ac.uk)

## References

1. Moorman AV, Robinson H, Schwab C, Richards SM, Hancock J, Mitchell CD, et al. Risk directed treatment intensification significantly reduces the risk of relapse among children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and intrachromosomal amplification of chromosome 21: a comparison of the MRC ALL97/99 and UKALL2003 trials. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 20;31(27):3389-96.
2. Harrison CJ, Moorman AV, Schwab C, Carroll AJ, Raetz EA, Devidas M, et al. An international study of intrachromosomal amplification of chromosome 21 iAMP21):cytogenetic characterization and outcome. *Leukemia.* 2014 May;28(5):1015-21.
3. Li Y, Schwab C, Ryan SL, Papaemmanuil E, Robinson HM, Jacobs P, et al. Constitutional and somatic rearrangement of chromosome 21 in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature.* 2014 Apr 3;508(7494):98-102.

## **Задержка речевого развития как основной признак синдрома дупликации 7q11.23**

*Ледашчева Т.А.<sup>1,2</sup>, Бадина Ю.О.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова,

<sup>2</sup>СПб ГКУЗ Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург

Тел.: +7 (812) 294 70 02; e-mail: ledashcheva@mail.ru, j.badina@yandex.ru

*Ключевые слова: Синдром дупликации 7q11.23, задержка речи, аутичный характер поведения, молекулярно-генетические исследования, клинические данные*

### **Duplication syndrome 7q11.23**

*Ledashcheva T.A.<sup>1,2</sup>, Badina J.O.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,

<sup>2</sup>Diagnostic Center for Medical Genetics, St. Petersburg, Russian Federation

*Keywords: chromosome 7q11.23 duplication syndrome; mutism; autistic behavior; molecular genetic analysis; clinical case*

Синдром дупликации 7q11.23 (Dup7) (OMIM: 609757) - генетическая патология орфанного спектра с предположительно аутосомно-доминантным типом наследования. Частота в популяции - 1:13000-20000 населения [1]. К ведущим симптомам Dup7 относятся задержка речевого развития (ЗРР) и расстройства аутистического спектра (АР). Основные клинические признаки включают задержку роста, в том числе и внутриутробную, макроцефалию, лицевые аномалии в виде асимметрии лицевого черепа, прямые брови, широкая спинка носа, короткий фильтр, тонкая верхняя губа. Непостоянными признаками считаются задержка моторного развития; судорожный компонент, имеющий положительную динамику на фоне противосудорожной терапии; дефекты зрения и фокусировки по типу косоглазия, астигматизма, синдрома Дуэйна; преходящее снижение слуха на фоне экссудативного среднего отита; стоматологические проблемы в виде нарушения прикуса и трем; крипторхизм и шалевидная мошонка [1]. К редким дефектам относят расщелину неба/губы [1]. Прогноз в формировании и развитии речевой функции при Dup7 относительно благоприятные [2]. Особенности клинической картины Dup7 могут быть обусловлены дополнительными копиями ряда генов, найденных в этой области. Дублированный участок имеет протяженность 1,5МБ и охватывает от 25 до 30 генов [2]. ЗРР является общей чертой для генов, затронутых при Dup7.

Мы наблюдали мальчика, 3-х лет, направленного детским неврологом, для исключения обменной патологии, в частности фенилкетонурии. Основными жалобами

родителей были ЗРР и особенности поведения. На осмотр реагировал адекватно, но контакт был затруднен из-за практически полного отсутствия речи. Клинически обращали на себя внимание макроцефалия; бледные кожные покровы; светлые волосы. Высокий лоб. Прямые брови. Широкая переносица; уплощенная спинка носа; короткий фильтр; тонкая верхняя губа; большие, низко посаженные ушные раковины. Кожные синдактилии стоп, сандалевидная щель слева. Половые органы по мужскому типу. Мошонка шалевидная, яички опущены. В неврологическом статусе - без очаговой симптоматики. По ЭЭГ отмечались диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга. Неустойчивое функциональное состояние нейронов коры с преобладанием реакций возбуждения. Возрастной ритм замедлен, деформирован. Эпи-активности не зарегистрировано. МРТ головного мозга проводилась в 9 мес. и в 3 год - признаки внутренней гидроцефалии заместительного характера. Обращали внимание нарушения поведения аутичного характера: ограничение общения, снижение интереса к людям, окружающей обстановке, однообразно манипулировал предметами, не используя их по назначению. Сурдолог диагностировал экссудативный тубоотит слева, но родители отмечали снижение слуха с раннего возраста. Офтальмолог выявил парез наружной прямой мышцы левого глаза.

Хромосомный микроматричный анализ выявил микродупликацию хромосомы 7 с позиции 72664088 до позиции 74198089, захватывающая регион 7q11.23. размер 1534001 п.н. Молекулярный кариотип (согласно ISCN 2013): агт 7q11.23(72,664,088-74,198,089)x3. В базах данных ISCA и DECIPHER обнаруженная микродупликация определена как патогенная, связанная с задержкой развития и характерным фенотипом.

Данное клиническое наблюдение является классическим примером Dup7. У ребенка имелись не только грубая ЗРР, аутичные черты поведения, но и клинические проявления, относящиеся к ведущим симптомам Dup7. Мы отметили симптомы, не описанные в литературе: тенденция к альбинизму (светлая окраска кожи, волос и бровей). Большие, низко расположенные ушные раковины. Высокий лоб. Кожные синдактилии и широкая сандалевидная щель на стопах. ЗПМРР с эпикомпонентом и изменениями на ЭЭГ в виде замедления формирования возрастного ритма на фоне неустойчивого функционального состояния нейронов коры с преобладанием реакций возбуждения. Признаки внутренней гидроцефалии заместительного характера по данным МРТ, сохранившиеся в динамике.

Тяжелые формы задержки речевого развития у детей, особенно в сочетании с расстройствами аутистического спектра, микроаномалиями развития и соматическими расстройствами, являются показанием для обследования с использованием молекулярно-

генетического анализа микроперестроек хромосом с целью уточнения диагноза, выбора терапии и прогноза потомства в семье.

#### **Список литературы:**

1. Velleman SL, Mervis CB. *Perspect Lang Learn Educ* 2011, 18:108-116.
2. [электронный ресурс] - URL: [www.rarechromo.org](http://www.rarechromo.org)

#### **Низкорослость у детей: 3м синдром**

*Ледашева Т.А.<sup>1,2</sup>, Раи Л.О.<sup>1</sup>*

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова<sup>1</sup>, СПб ГКУЗ Диагностический Центр  
(медико-генетический)<sup>2</sup>, Санкт-Петербург, Россия  
Ул.Тобольская 5, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация  
телефон:+78122412484, e-mail:Ledascheva@mail.ru

*Ключевые слова: карликовость, якутский синдром низкорослости, 3М синдром*

#### **Dwarfism by the children: 3m syndrome**

*Ledashcheva T.A.<sup>1,2</sup>, Rash. L.O.<sup>1</sup>*

North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov<sup>1</sup>,  
St. Petersburg Centre for Medical Genetics<sup>2</sup>  
Tobolskaya street 5, St.Petersburg, Russian Federation, 194044

*Key words: dwarfism, Yakut short stature syndrome, 3M syndrome*

**Введение.** 3М синдром (якутский синдром низкорослости) описан Miller, McKusick, Malvaux в 1975г. (OMIM 273750). Имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. В литературе представлено около 200 случаев. Мажорные мутации в генах CCDC8 CUL7 KIAA0657 OBSL1. Характеризуется пре- и постнатальной гипоплазией, утончением длинных трубчатых костей и укорочением тел позвонков. Для европейской популяции специфичны внутриутробная задержка весо-ростовых показателей, пропорциональная низкорослость у детей до 1 года, макроцефалия с преобладанием мозговых отделов черепа, «угрюмое» лицо. Прочие признаки: короткая шея, широкая деформированная грудная клетка, гиперлордоз, брахидактилия и клинодактилия V пальцев кистей, выступающие пятки. Интеллект сохранен [1,2].

**Описание клинического случая.** В 2016г. генетиком впервые в возрасте 2 лет осмотрена девочка, предполагался диагноз дисплазия скелета. Исключен синдром Тернера (половой X-хроматин 11%). В 2017г. повторно направлена ортопедом.

Из анамнеза: ребенок от I беременности, на фоне анемии. Со слов матери при УЗИ плода - задержка роста трубчатых костей. Роды тяжелые, слабость родовой деятельности. При рождении м.т. 3000,0, длина 47см, оценка по шкале Апгар 7/8б. Брак не родственник, родители считают себя здоровыми, рост отца 184см, рост матери 160см.

Клинически микросоматический тип: м.т. 12,5кг (2,5), рост 83см(0), ОГ 50(4), О.гр. 51см(4). Череп макроцефальной формы с выраженными лобными и теменными буграми, лоб широкий, склеры голубые, светлые волосы. Гипертелоризм глаз, ушные раковины большие, утолщенные, с дарвинскими бугорками, «мясистый» нос, широкий фильтр, микрогения. Короткая шея. Осанка вялая, статический гиперлордоз. Гипертелоризм сосков, лопаток. Расширенная нижняя апертура грудной клетки. Живот увеличен в объеме. Брахидактилия, клинодактилия V пальцев кистей. Стопы небольшие, широкие с выступающими пятками. Варусная деформация проксимальных отделов бедер. С начала самостоятельной ходьбы в 13мес. - походка по типу «утиной». Интеллектуальное и речевое развитие соответствовали возрасту. С 28мес. посещает детское учреждение. В 2,5г. консультирована ортопедом, предположена спондилометафизарная дисплазия. По данным рентгенологического исследования костный возраст отставал от паспортного. Клинико-анамнестические данные и результаты лучевых исследований позволили уточнить диагноз 3М синдрома [1,3].

**Заключение.** 3-М синдром имеет четкие клинические критерии диагностики и не представляет сложности в постановке диагноза. Дифференциальная диагностика проводится синдромами, сопровождающимися задержкой роста. Имеется возможность молекулярно-генетического исследования [4].

#### **Список литературы:**

1. Miller JD, McKusick VA, Malvaux P, Temtamy S, Salinas C. "The 3-M syndrome: a heritable low birthweight dwarfism". Birth Defects Orig Artic Ser 1975, 11 (5): 39–47.
2. Van Goethem H, Malvaux P. "The 3-M syndrome. A heritable low birthweight dwarfism". Helvetica paediatrica acta 1987, 42 (2-3): 159–65.
3. Максимова НР, Ноговицына АН, Николаева ИА.и др. Клиническая характеристика 3-М синдрома у 43 якутских пациентов и подходы к ДНК-диагностике в Республике Саха (Якутии). Медицинская генетика 2007 №12:35-38.
4. Максимова НР, Хара К, Николаева ИА и др. Молекулярно-генетическая причина 3'-М синдрома в якутской популяции Тез. межрегиональной научно-практической

конференции «Молекулярно-клеточные аспекты патологии человека на Севере». Якутск: ЯНЦ СО РАМН, 2007, С. 42-43.

**Редкое сочетание синдромов Кальмана и Кемпбелла у одного пациента**

*Ледашчева Т.А.<sup>1,2</sup>, Раи Л.О.<sup>1</sup>, Гладкова Н.А.<sup>1,2</sup>, Исмаилова М. К.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова,*

*<sup>2</sup>СПб ГКУЗ Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург*

*Ул. Тобольская 5, Санкт-Петербург, Российская Федерация 194044*

*Телефон: +78122412484, e-mail: Ledascheva@mail.ru*

*Ключевые слова: синдром Кальмана, синдром Кемпбелла, гипогонадотропный гипогонадизм, anosmia, аплазия кожи*

**Rare combination of syndrome Callmann and syndrome Campbell-Anderson-Novy**

*Ledashcheva T.A.<sup>1,2</sup>, Rash L.O.<sup>1</sup>, Gladkova N.A.<sup>1,2</sup>, Ismailova M.K.<sup>2</sup>*

*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*

*St. Petersburg Centre for Medical Genetics*

*Tobolskaya str. 5, St. Petersburg, Russian Federation 194044*

*Keywords: Syndrome Callmann, Syndrome Campbell, hypogonadotropic hypogonadism, anosmia, aplasia of the skin*

**Введение.** Синдром Кальмана (СК) (Гипогонадотропный гипогонадизм 1 типа с anosmией, ММ: 308700) - это симптомокомплекс аномалий, включающий гипогонадизм с расстройствами обоняния (аносмия/гипоосмия) и недостаточную секрецию гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Ген KAL1 картирован на Хр22.31 [1,2].

Синдром Кемпбелла-Андерсона-Нови (СКАН) (врожденная аплазия кожи) характеризуется дефектом кожи, чаще локализующимся в теменной части черепа, реже в затылочной либо задней аурикулярной области. Специфично сочетание дефектов кожи и костей черепа. По данным литературы, в 70 % случаев обнаруживается одиночный очаг аплазии, но возможно наличие 2–3-х и более очагов поражения [4].

**Клинический случай.** Нами в возрасте 21г. был осмотрен пробанд с диагнозом СКАН. Врачом-генетиком консультирован однократно в возрасте 1мес. в ДГБ. Клинически отмечены 2 участка аплазии кожи в теменной области, асимметрия лица, птоз, микрофтальм, отведение глазного яблока кнаружи слева. Шея укорочена. Выставлен диагноз СКАН. В

МГЦ не обращались, наблюдался по месту жительства. В возрасте 20 лет проведено стационарное обследование в связи с задержкой полового развития. Уточнен диагноз гипогонадотропного гипогонадизма; как сопутствующие состояния отмечены хронический гастродуоденит, рефлюксная болезнь.

**На момент осмотра:** состояние удовлетворительное, но поведение не соответствовало возрастным критериям, по типу «детского». Интеллектуально примитивен. Высоковатый тембр голоса. Микросоматический дисгармоничный тип развития. Череп с тенденцией к малоголовости, асимметричный. Волосистой покров на голове скудный, структура волос жесткая, в теменной области визуализируется очаговый дефект кожи по типу атрофического рубца размером 2х3см. Лицо асимметричное D>S, птоз слева. Кожа лица чистая гладкая, бритвой практически не пользуется. Неправильный рост зубов. Шея короткая. Телосложение по женскому типу: узкий плечевой пояс, выраженная талия, широкие бедра. Грудная клетка уплощенная, с западением в области мечевидного отростка. Кифосколиоз грудного отдела позвоночника. Наружные половые органы по мужскому типу, гипогенитализм. С целью исключения синдрома Клайнфельтера проведено скринирующее исследование полового хроматина - результат отрицательный. Клинически обращено внимание на факт аноسمии у пробанда и гипоосмии у его матери. Данное состояние подтверждено проведенными качественными пробами с ольфактивными и ольфактивно-тригеминальными раздражителями.

Таким образом, у пробанда помимо синдрома Кемпбелла, была выявлена задержка полового развития, которая требовала дифференциальной диагностики синдромов Клайнфельтера и Кальмана. Скрининг полового хроматина соответствовал мужскому полу, что позволило исключить синдром Клайнфельтера [1,2]. Нарушение обоняния в сочетании с лабораторными данными гормонального исследования крови, выявившими снижение уровня ЛГ (0,18), ФСГ (0,38), тестостерона (0,76) и хорионического гонадотропина (0) позволили предположить диагноз синдрома Кальмана.

При МРТ головного мозга выявлена ретроцеребеллярная арахноидальная киста в области задней черепной ямки и асимметрия боковых желудочков. В дальнейшем планируется проведение молекулярно-генетической диагностики с целью определения мутации гена KAL-1. Также проводится дифференциальная диагностика синдрома Кемпбелла-Андерсона-Нови с синдромами, которые характеризуются множественными кожными дефектами, врожденными аномалиями и эндокринными нарушениями [3,4].

**Заключение.** Однократный осмотр ребенка генетиком в раннем детском возрасте не позволяет уточнить либо предположить комплекс заболеваний, не имеющих выраженной

клинической картины на момент консультации. Отсутствие четкого алгоритма комплексной диагностики, разрабатываемого врачом-генетиком индивидуально для каждого пациента при регулярном диспансерном наблюдении, может привести к позднему выявлению патологии и отсроченному началу терапии.

#### **Список литературы:**

1. Ефимов А.С. Малая энциклопедия врача-эндокринолога. - 1-е изд. К.: Медкнига, дсг лтд, Киев, 2007. - с. 103. - 360 с. «Библиотечка практикующего врача».
2. Эндокринология / под ред. Н.Лавина. — 2-е изд. пер. с англ. — М.: Практика, 1999. — с. 355. — 1128 с.
3. Болезни волос и волосистой части головы: Пер. с англ. / А. Рук, Р. Даубер. — М.: Медицина, 1985.—508 с, ил.
4. Дифференциальная диагностика кожных болезней (руководство для врачей) / под ред. проф. А.А. Студницина. —М.: Медицина, 1983. — 340 с.

#### **Фиброзная дисплазия в практике стоматолога (клинический случай)**

*Узуншвили И.М.*

Клиника «БонСтом», Россия

197372, Санкт- Петербург, улица Ильющина 8 лит А.

Тел. +79602383634, e-mail: [imu@bonstom.ru](mailto:imu@bonstom.ru)

*Ключевые слова: фиброзная дисплазия, конусно-лучевая компьютерная томография*

#### **Fibrous dysplasia in dental practice**

*Irina Uzunishvili*

«BonStom» DentalClinic, St.Petersburg

Pyushin street 8 Lit A, Russian Federation 197372

Phone: +79602383634, e-mail: [imu@bonstom.ru](mailto:imu@bonstom.ru)

*Key words: fibrous dysplasia, cone-beam computer tomography*

Благодаря распространению в последние 10 лет конусно-лучевой компьютерной томографии в повседневной практике врачей-стоматологов, выявляется всё больше аномалий строения костной ткани челюстей, костей черепа, зубов и нервных волокон, новообразований в челюстно-лицевой области.

У пациентки 58 лет на скрининговом рентгенологическом обследовании (ортопантограмма) обнаружено радиолцентное образование в подбородочной области справа с выраженным масс-эффектом. При дальнейшем обследовании пациента с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии выявлены размеры дефекта (2х3см) и его пониженная рентгенологическая плотность (5-15 Hu), что соответствует рентгенологической картине фиброзной дисплазии [1, 3]. Дифференциальная диагностика по рентгенологической картине конусно-лучевой компьютерной томографии проведена с синдромом Гарднера [2].

Планируется проведение ПЦР, иммуногистохимического анализа, планируется изготовление собственной культуры олигопотентных стволовых клеток [4].

Полноценное выявление аномалий строения челюстно-лицевой области с помощью компьютерной томографии, развитие молекулярной диагностики в будущем (GNAS-мутация) [5] и лечения с использованием стволовых клеток позволят проводить качественное планирование и эффективную реабилитацию пациентов с генетически обусловленными нарушениями строения и функции челюстного аппарата.

#### **Список литературы**

1. Scarfe WC, Farman AG, Sukovic P. Clinical applications of cone-beam computer tomography in dental practice. J Can Dent Assoc 2006, 72:75-80.
2. Antoniadis K., Eleftheriades I., Karakasis D. The Gardner syndrome. Int J Oral Maxillofac Surg 1987,16:480-483.
3. Rushton VE, Horner K, Worthington HV. Screening panoramic radiology of adults in general practice: radiological findings. Br Dent J 2001, 119:495-501.
4. Zigdon H. Rambam, stem cells in guided bone regeneration research report. 2015.
5. Toyosawa S, Yuki M, Kishino M, et al. Ossifying fibroma vs fibrous dysplasia of the jaw: molecular and immunological characterization. Modern Pathology 2007, 20:389–396.

## МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ЭКОНОМИКИ МЕДИЦИНЫ

### Некоторые проблемы развития цифровой экономики в сфере оказания медицинских услуг

*Абрамова Е.Н.*

*к.ю.н., доцент кафедры гражданского права*

*Санкт-Петербургский государственный экономический университет*

### Some issues of development of digital economy in the field of medical services

*Abramova E.N.*

*Saint Petersburg State University of Economics*

В связи с развитием информационно-коммуникационных технологий в последние годы в нашей стране развивается цифровая экономика<sup>1</sup>. В связи с этим требуется изменить и совершенствовать российское законодательство в целях учета в нормативных актах, прежде всего, гражданского права, последних достижений экономического прогресса и широкого распространения на практике коммуникаций в Интернет-среде.

В настоящее время цифровая экономика проникла практически во все сферы гражданского оборота, в том числе в область оказания медицинских услуг. Тем не менее, законодательство об оказании медицинских услуг значительно отстает от экономических реалий и от развития правового регулирования цифровых технологий в медицине в зарубежных странах.

С 1 января 2018 в силу вступают изменения ФЗ об охране здоровья граждан<sup>2</sup>, согласно которым в законодательстве появляется такой термин, как телемедицина.

В соответствии с абз.3 раздела I Введения Концепции развития телемедицинских технологий<sup>3</sup> *телемедицинские технологии* – это лечебно-диагностические консультации, управленческие, образовательные, научные и просветительские мероприятия в области

---

<sup>1</sup> Термин был введен в 1995 году Николасом Негропonte. По определению Центра изучения цифровой (электронной) экономики последняя представляет собой совокупность общественных отношений, складывающихся при использовании электронных технологий, электронной информации и услуг, технологий анализа больших объемов данных и прогнозирования в целях оптимизации производства, распределения, обмена, потребления и повышения уровня социально-экономического развития государства // Программа развития цифровой экономики в РФ до 2015 года.

<sup>2</sup> ФЗ от 21 ноября № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в редакции ФЗ от 29 июля 2017 № 242 // СПС Консультант-Плюс.

<sup>3</sup> Концепция развития телемедицинских технологий в Российской Федерации, утв. Приказом министерства здравоохранения РФ и РАМН от 27 августа 2001 № 334/76 // СПС Консультант-Плюс.

здравоохранения, реализуемые с применением телекоммуникационных технологий (т.н. медицина на расстоянии), которые предполагают возможность диалога между специалистами, включая анализ статической (рентгенограммы, ЭКГ, ЭЭГ и др.) и динамической (видео- и аудио-фрагменты) информации о больном с помощью системы видео-конференц-связи (ВКС), обеспечивающей аудио/видео-обмен в реальном времени.

*Телемедициной*, как можно судить из системного толкования новой, вводимой с 1 января 2018 г., ст. 36.2 «Особенности медицинском помощи, оказываемой с применением телемедицинских технологий», признается *медицинская помощь с применением телемедицинских технологий*.

Однако еще не вступившие в силу нормы уже ограничивают возможности предоставления государственных и муниципальных услуг в сфере здоровья граждан. Так, посредством телемедицины возможно осуществление исключительно двух медицинских услуг.

Во-первых, посредством телемедицины осуществляется **консультирование пациента** или его законного представителя медицинским работником. Более того, в соответствии с, такое консультирование может осуществляться исключительно в целях:

- профилактики, сбора, анализа жалоб пациента и данных анамнеза, оценки эффективности лечебно-диагностических мероприятий, медицинского наблюдения за состоянием здоровья пациента (п.2 ст. 36.2 ФЗ Об охране здоровья граждан);
- коррекции ранее назначенного лечения при условии установления им диагноза и назначения лечения на очном приеме (п.3 ст. 36.2 ФЗ Об охране здоровья граждан).

Единственным результатом теле-консультации может быть принятие решения о необходимости проведения очного приема (осмотра, консультации).

Таким образом, заменить очное оказание услуги по консультированию, например, пациентов, проживающих в отдаленных местностях, при срочной необходимости и т.п. случаях, телемедицина не сможет.

Во-вторых, посредством телемедицины осуществляется **дистанционное наблюдение** за состоянием здоровья пациента. Данная телемедицинская услуга не может оказываться в сочетании с дистанционным консультированием, поскольку в соответствии с п.4 ст. 36.2 ФЗ «Об охране здоровья граждан», дистанционное наблюдение за состоянием здоровья пациента назначается лечащим врачом после очного приема.

Дистанционное наблюдение за состоянием здоровья пациента может осуществляться двумя способами. Во-первых, на основании данных о пациенте, зарегистрированных с применением медицинских изделий, предназначенных для

мониторинга состояния организма человека. А во-вторых, на основании данных, внесенных в единую информационную систему (государственную, региональную или иную, например, информационную систему в сфере здравоохранения Федерального фонда обязательного медицинского страхования и территориальных фондов обязательного медицинского страхования, или информационную систему, предназначенную для сбора, хранения, обработки и предоставления информации, касающейся деятельности медицинских организаций и предоставляемых ими услуг (п.5 ст. 91 ФЗ Об охране здоровья граждан)).

Оказание медицинских услуг посредством телемедицины требует наличия у медицинского работника усиленной квалифицированной электронной подписи.

В то же время Концепция развития телемедицинских технологий<sup>4</sup> предусматривала в качестве первоочередных задач консультирование сложных больных на различных этапах оказания помощи, в том числе в процессе оказания помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях, уточнение предварительного диагноза и метода лечения и пр. Кроме того, названная Концепция предусматривала несколько направлений развития телемедицины, помимо телемедицинской консультации:

- телемедицинская лекция;
- телемониторинг (телеметрия) функциональных показателей, когда данные многих пациентов передаются в консультативный центр;
- телемедицинское совещание (консилиум, симпозиум).

Поэтому приходится констатировать, что реализация Концепции развития телемедицинских технологий 2001 года в настоящее время так и не завершена.

В то же время многие из запланированных в данной Концепции аспекты уже практически реализованы в действующем законодательстве. В частности, предусмотрена отдельными нормативными актами, регулирующими гражданско-правовую, уголовную и административную ответственность, а также интеллектуальные права и правила идентификации и аутентификации физических лиц. В частности, правовое регулирование ответственности медицинского и технического персонала за организацию, проведение и конфиденциальность теле-консультаций, предусмотреть которую по мнению авторов Концепции, следует, уже предусмотрено нормами ГК (в частности, правила ГК о договоре оказания услуг применяются при наложении ответственности за сделанное заключение, за достоверность информации, публикуемой на веб-серверах, правила ч.4 ГК – за обеспечение авторских и имущественных прав на материалы, используемые в процессе теле-

---

<sup>4</sup> Концепция развития телемедицинских технологий в Российской Федерации, утв. Приказом Минздрава РФ и РАМН 27 августа 2001 № 344/76

консультации) и других актов, в том числе правила Единой системы идентификации и аутентификации в инфраструктуре, обеспечивающие информационно-технологическое взаимодействие информационных систем, используемых для предоставления государственных и муниципальных услуг в электронной форме<sup>5</sup> (в частности, по вопросам конфиденциальности и последующей защите персональных данных; протоколизации телемедицинской консультации; аутентификации консультанта; технического обеспечения своевременного проведения телемедицинского сеанса; обеспечения авторских и имущественных прав на материалы, используемые в процессе телеконсультации или лекции).

Следующим шагом в развитии цифровой экономики в сфере медицины станет **развитие рынка HealthNet.**

Согласно «Программе развития цифровой экономики в РФ до 2035 года»<sup>6</sup>, предложенной Центром изучения цифровой (электронной) экономики, в сфере медицины рынок HealthNet станет новым инновационным рынком, который включает в себя открытую экосистему, представленную организациями, производящими и предоставляющими биотехнологические и медицинские продукты и услуг, которые ведут к значительному улучшению здоровья и качества жизни человека в России и в мире.

Развитию рынка HealthNet особенно содействует развитие такой цифровой технологии, как система распределенного реестра (система блокчейн). Утвержденная российским Правительством Программа «Цифровая экономика в Российской Федерации»<sup>7</sup> называет систему распределенного реестра (или «блокчейн») одной из основных сквозных цифровых технологий<sup>8</sup>.

Несмотря на проведенную недавно широкомасштабную реформу гражданского законодательства, последнее по-прежнему не учитывает появление новых технологий и явлений в нашей жизни, в частности, не упоминает, а потому и не предлагает правового

---

<sup>5</sup> Постановление Правительства РФ от 10 июля 2013 № 584 «Об использовании федеральной государственной информационной системы «Единая система идентификации и аутентификации в инфраструктуре, обеспечивающие информационно-технологическое взаимодействие информационных систем, используемых для предоставления государственных и муниципальных услуг в электронной форме»; постановление Правительства РФ от 28 ноября 2011 № 977 «О федеральной государственной информационной системе идентификации и аутентификации в инфраструктуре, обеспечивающие информационно-технологическое взаимодействие информационных систем, используемых для предоставления государственных и муниципальных услуг в электронной форме»; др.

<sup>6</sup> Программа развития цифровой (электронной) экономики в РФ до 2035 года // сайт Ассоциации электронных торговых площадок [<http://www.aetr.ru/news/item/410256>]. Дата доступа: 31 октября 2017.

<sup>7</sup> Утв. Распоряжением Правительства РФ от 28 июля 2017 № 1632-р «Об утверждении программы «Цифровая экономика Российской Федерации» // СЗ РФ. 2017. № 32. Ст. 5138.

<sup>8</sup> Абз.15 Общих положений программы «Цифровая экономика Российской Федерации».

регулирования и законодательного подхода к таким новым для российского права понятиям, как блокчейн.

Блокчейн (от англ. - цепочка блоков) или система распределенного реестра фактически представляет собой публичный реестр, содержащий данные о всех транзакциях системы, удостоверенных электронными подписями. Таким образом, с точки зрения гражданского права блокчейн-реестр представляет собой электронный документ. Последний предусмотрен Федеральным законом «Об информации, информационных технологиях и о защите информации»<sup>9</sup>. Сама система блокчейн может быть квалифицирована как способ фиксации информации в документе, отличным от рукописного.

Система блокчейн применяется в разных отраслях, прежде всего, в сфере оказания услуг, например, в медицине, государственных услугах и пр. В том числе, блокчейн применяется для фиксации сведений, удостоверенных криптографически, цифровым способом путем фиксации электронных записей о транзакциях в блокчейн-сети.

Технология блокчейн представляет собой *технологии в области работы с данными*, развитие которых, несомненно, является очень востребованным для развития рынка оказания медицинских услуг. К другим цифровым технологиям в области работы с данными относятся искусственный интеллект, туманные вычисления, квантовые технологии, суперкомпьютерные технологии, технологии идентификации, математическое моделирование и сквозные технологии<sup>10</sup>, которые не получили отражения в законодательстве и не анализируются в юридической литературе.

Представляется, тем не менее, что их исследование, как и иных, в том числе новых цифровых технологий, в ближайшем будущем станет необходимым и востребованным.

---

<sup>9</sup> ФЗ «Об информации, информационных технологиях и о защите информации»

<sup>10</sup> См.: Концепцию развития цифровой (электронной) экономики в РФ до 2035 года.

## **К вопросу об оценке вреда здоровью**

*Семенов С.Л.*

*доцент кафедры уголовного права и уголовного процесса, к.м.н.,  
Санкт-Петербургский государственный экономический университет*

### **On the assessment of health damage**

*Semenov S.L.*

*Associate Professor of Criminal Law Chair,  
Saint Petersburg State Economic University*

При оценке вреда здоровью, особенно в гражданском процессе по так называемым «врачебным делам» зачастую происходит подмена понятий, таких как правильность проведенного лечения, соотносимость его с критериями, изложенными в иных, не относящихся к какому-либо процессуальному действию, документах.

В последнее время наиболее часто можно увидеть подмену понятий правильности проведенного пациенту лечения, либо надлежащими или не надлежащим образом проведенного лечения термином «качественности» проведенного лечения. Рассмотрим данные юридические термины:

- термины, относящиеся к качеству лечения находятся в Приказе Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». Там однозначно и недвусмысленно указано на сферу применения данного понятия «Качество лечения»: пункт 1.2. «Критерии качества применяются в целях оценки своевременности оказания медицинской помощи, правильности выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, степени достижения запланированного результата». В этом же приказе (раздел 3) указаны эти критерии Качества оказанной медицинской помощи. Данный документ не предназначен для использования в процессуальном плане, так как эти критерии используются для экспертной оценки Качества оказанной медицинской помощи, а используется в межведомственной оценке для производства контроля за оказываемыми медицинскими услугами;

- под надлежащим образом оказанной медицинской помощью можно следующие юридические аспекты, изложенные в ст. 309 Гражданского Кодекса РФ, касающиеся обязательств ее исполнения и указывающие на то, что взятые на себя медицинским персоналом обязательства должны исполняться надлежащим образом в соответствии с

условиями этих «обязательств» и требованиями закона, иных правовых актов, а при отсутствии таких условий и требований — в соответствии с обычаями делового оборота или иными обычно применяемыми требованиями. Кроме указанного закона можно воспользоваться положениями ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», Закона РФ «О защите прав потребителей», где содержится информация, что медицинская помощь, как услуга, которую потребляет пациент, должна быть надлежащего качества, надлежащего объема, оказываться надлежащим субъектом, надлежащим образом, в надлежащее время и с соблюдением установленных прав пациента.

В настоящий момент, в законодательстве отсутствует четкое определение понятия ненадлежащего оказания медицинской помощи. В связи с этим, ненадлежащее оказание медицинской помощи может быть оценено как вариант противоположного надлежащего оказания медицинской помощи и, соответственно, будет представлять собой оказание медицинской помощи, не соответствующей требованиям, предъявляемым к ней законодателем по всем существующим в медицинской науке правилам.

Исходя из опыта проведения судебно-медицинских экспертиз, проводимых в Военно-Медицинской Академии и обоснованных в трудах кандидата медицинских наук В.В. Альшевского, можно сделать некоторые наиболее устоявшиеся критерии, согласно которым в уголовном и гражданском процессе наиболее перспективно производить оценку надлежаще или ненадлежаще оказанной медицинской помощи:

- обоснованность всех действий или бездействий в каждый момент времени всего периода медицинского наблюдения за пациентом;
- соблюдение установленных условий совершения или не совершения обоснованных действий;
- своевременность обоснованных действий;
- техническая правильность их выполнения;
- наибольший объем обоснованных действий в конкретных условиях оказания медицинской помощи.

При этом указанные критерии не являются исчерпывающими, их формулирование основано на экспертной практике доказуемости в суде.

На данный момент опубликован один из наиболее важных для возможного процессуального обеспечения указанных выше задач документ, изданный главным внештатным специалистом МЗ РФ – главным судебно-медицинским экспертом Ковалевым. А.В. «Порядок проведения судебно-медицинской экспертизы и установления причинно-следственных связей по факту не оказания или ненадлежащего оказания медицинской

помощи (Методические рекомендации). / Ковалев А.В. — М.: ФГБУ «РЦСМЭ» 2017 год».

В данных рекомендациях содержится информация, позволяющая осуществлять единый подход к проводимым в РФ судебно-медицинским экспертизам по «врачебным делам», то есть по делам связанным с оказанием или неоказанием медицинской помощи, независимо от их процессуальности (как в уголовном так и в гражданском процессе).

Однако, решение этих вопросов в каждом случае зависит от конкретной ситуации и того пациента, в отношении которого происходит оценка проведенного лечения.

По сложившейся в РФ практике такая оценка происходит при назначении и проведении в отношении пострадавшего судебно-медицинской экспертизы.

## **Сотрудничество России и Китая в сфере медицины. Перспективы и вызовы**

*Уржумцева Т.Б.,*

*Директор Центра изучения Китая и стран АТР Санкт-Петербургский*

*государственный экономический университет*

*Вострикова И.Ю.,*

*к.ф.н., доцент, Санкт-Петербургский*

*государственный экономический университет*

*Ключевые слова: инициатива «Один пояс – один путь», сопряжение с ЕАЭС, Ассоциации университетов, китайская традиционная медицина*

## **Sino-Russian cooperation in the field of medicine. Prospects and challenges**

*Urzhumtseva T.B.,*

*Head of Center for China and APR Studies, Saint Petersburg State University of Economics*

*Vostrikova I.Yu.,*

*Associate Professor of International Business, Saint Petersburg State University of Economics*

*Key words: initiative “One belt – one road”, Associations of universities, Chinese traditional medicine*

В свете последних событий на мировой арене всё большее значение для России приобретает сотрудничество с Китайской Народной Республикой. Популярность обоих рынков — и российского, и китайского — сейчас растет, все больше и больше инвесторов пересекают границы наших стран в поисках новых перспективных возможностей. Торговые обороты неуклонно увеличиваются. Экономическое сотрудничество двух стран распространяется на самые разные сферы, в том числе и на отрасли медицины и фармацевтики. Масштабные совместные проекты, такие как «Экономический пояс Шелкового пути», интеграция в рамках Евразийского экономического союза, встречи руководителей высшего уровня, дают серьезный импульс развитию самых разных направлений. В 2015 году были заложены основы реализации принципа взаимодополняемости и взаимосвязанности экономик Китая и России. Негативная западная конъюнктура открыла огромные возможности для сотрудничества не только в таких традиционных сферах, как энергоресурсы, но и по множеству других направлений, в том числе и в области здравоохранения.

Как заметил Посол РФ в КНР Андрей Денисов: «Контакты высших руководителей – четкий индикатор состояния политических отношений между странами. Сама по себе

инициатива "Экономического пояса Шелкового пути" и планы сопряжения интеграционных проектов - это отнюдь не только транспорт, это комплексный экономический проект».

Ли Вэньцун, президент АО «АйСиБиСи Банк» (российское отделение Промышленного и коммерческого банка Китая — Industrial and Commercial Bank of China Ltd.) отметил основную проблему сотрудничества: «Российский инвестиционный климат вне всякого сомнения можно считать благоприятным. Экономике наших стран функционируют в тесном взаимодействии, и российский рынок представляется нам очень привлекательным. Любой бизнес заинтересован в получении прибыли. Я могу согласиться с тем, что присутствие на российском рынке сопряжено с определенным риском, однако я бы сформулировал это по-другому. Риск, или фактор неопределенности, обусловлен в первую очередь информационной асимметрией. Мы видим, что российской стороне недостает знаний о китайской финансово-предпринимательской культуре и понимания этой культуры. То же можно сказать и о китайских компаниях, работающих в России. Нам нужно больше узнавать о принципах регулирования рынка и особенностях различных отраслей экономики наших стран».

Это абсолютно справедливо и для работы России и Китая в сфере медицины и фармацевтики. Здравоохранение является стратегически важным направлением развития любого государства. Россия и Китай уделяют значительное внимание повышению качества и объемов услуг в области здравоохранения, профилактики заболеваний, трансферу и внедрению высоких технологий в сфере медицины, фармацевтики и производства медицинского оборудования. Эффективно работают межправительственные комиссии РФ и КНР в области медицины и фармацевтической промышленности, расширяется деловое партнерство между компаниями-разработчиками и производственными предприятиями России и Китая. Очевидно, что в вопросах развития инновационного-технологического диалога, без которого невозможна высокотехнологичная медицинская и фармацевтическая продукция, Россия и Китай накопили значительный опыт партнерства. В 2014 году Китай стал главной страной-партнером III Московского международного форума «Открытые инновации». В том же году Россия стала Главным почетным гостем Седьмого Международного Форума «Пуцзян» в Шанхае. В 2015 году Китай выступил страной-партнером промышленной выставки «Иннопром» в Екатеринбурге, а в начале ноября 2016 года в Шанхае состоялась Китайская Международная промышленная выставка «СПИФ-2016», где страной-партнером была Россия. 24 июня 2016 года в Пекине состоялось третье заседание Межправительственной Российско-Китайской комиссии по инвестиционному сотрудничеству под председательством Первого заместителя Председателя Правительства

Российской Федерации Игоря Шувалова и Заместителя Премьера Государственного совета КНР Чжан Гаоли. В рамках Межправкомиссии одобрено 66 российско-китайских проектов, в т.ч., например, подписан меморандум о взаимодействии и сотрудничестве между Российско-Китайским совместным предприятием ООО «Снабполимер Медицина» и Китайской компанией «Beijing Teasun Technology Co. Ltd». Одним из важнейших мировых событий 2017 года стал Международный форум «Один пояс – один путь» в Пекине. Как сообщили китайские СМИ, лидер КНР рассматривает Россию, как одного из основных партнеров, а Евразийский экономический союз обозначен в списке партнеров по интеграционной инициативе на первом месте.

В гуманитарной области за последнее время также прошло немало значимых событий. В июле 2016 года состоялось XVII заседание Российско-китайской Комиссии по гуманитарному сотрудничеству с участием заместителя Председателя Правительства Российской Федерации Ольги Голодец и заместителя Председателя Госсовета Китайской Народной Республики Лю Яньдун. В ходе заседания Ольга Голодец отметила растущую эффективность двустороннего сотрудничества в области здравоохранения. Кроме того, был подписан Протокол заседания Российско-Китайской подкомиссии по сотрудничеству в области здравоохранения, который регулирует взаимодействие между странами в сфере здравоохранения на следующий год.

В то же время в Москве проходил V Форум ректоров вузов России и Китая, где приняли участие 90 ректоров российских университетов и 80 китайских. На Форуме состоялось подписание соглашения о взаимодействии в сфере развития российско-китайских проектов в области высшего медицинского образования.

Одним из приоритетных направлений сотрудничества в области медицины между Россией и КНР является деятельность Российско-Китайской ассоциации медицинских университетов. В настоящее время в состав РКАМУ входят более 35 образовательных организаций высшего образования России и 46 медицинских университетов КНР. Целями работы ассоциации являются:

- развитие системы высшего профессионального, дополнительного профессионального образования в области медицины и фармации;
- организация международного сотрудничества членов Ассоциации в области учебно-методической, научно-исследовательской и медицинской деятельности;
- содействие развитию профессиональных рынков труда в области медицины;
- содействие внедрению наиболее высоких международных стандартов качества образовательных программ и научных исследований и подготовки научных

кадров в высших учебных заведениях Российской Федерации и обеспечению конкурентоспособности российских высших учебных заведений и их выпускников на международном образовательном и научном рынке;

- содействие обеспечению высокого качества образовательных программ в области медицины, реализуемых учебными заведениями Российской Федерации всех уровней;
- совершенствование нормативной правовой базы, регулирующей отношения в области образования и науки;
- развитие академической мобильности среди вузов – членов Ассоциации.

Среди основных результатов работы РКАМУ – многочисленные медицинские летние и зимние школы, совместные исследования, международные конференции по медицинскому образованию, фармакологии, микробиологии и прочих актуальных направлений современной медицины. В июле 2017 года состоялось очередное совместное заседание Ассоциации «Совет ректоров медицинских и фармацевтических высших учебных заведений» и Российско-Китайской Ассоциации медицинских университетов.

Несомненно, сфера медицины и фармацевтики – неотъемлемая и весьма представительная часть современного бизнеса. Правительства обеих стран уделяют большое внимание взаимодействию в сфере безопасности и эффективности использования лекарственных препаратов и медицинской техники. После вступления КНР в ВТО резко увеличился экспорт китайской продукции, в том числе фармацевтической. Сегодня многие государства, в том числе и Россия, являются потребителями активных фармацевтических субстанций, лекарственных препаратов, биологических препаратов и другой фармацевтической продукции, производимой в КНР, что говорит о том, что направление молекулярной медицины развивается в последнее время с особой интенсивностью.

По данным DSM Group, за первое полугодие 2016 года в Россию было ввезено субстанций для производства лекарств на сумму \$253 млн, то есть прирост по сравнению с аналогичным периодом 2015 года составил 35%. «Разнонаправленная динамика стоимостного и натурального объема связана с увеличением поставок субстанций из Китая, средняя стоимость одного килограмма которых составляет около \$19. Субстанции из Европы в среднем стоят около \$480 за килограмм», – пояснил генеральный директор DSM Group Сергей Шуляк. Второе место по поставкам заняла Индия (11,6%), третье – Франция (2,4%).

Отечественные фармкомпании на международных выставках в КНР (например, на крупнейшей Международной выставке ингредиентов, компонентов, полуфабрикатов и вспомогательных веществ для фармацевтической промышленности «CPhI China» в Шанхае)

представляют свои препараты, в т.ч. инновационные, которые планируются для продвижения на рынках Юго-Восточной Азии. Российские компании отмечают интерес китайских производителей к их разработкам, ведут переговоры о совместной разработке для китайского рынка конкретных оригинальных препаратов. Среди компаний, реализующих поиск партнеров в китайском направлении, например, ЗАО "BIOCAD", производитель инновационных препаратов для лечения вирусного хронического гепатита С, оригинальных разработок антител к известным терапевтическим мишеням, или ЗАО "Генериум", продвигающее в том числе препараты для лечения гемофилии, производимые методом генной инженерии.

Ведется тесное сотрудничество с Центром инноваций компании «Астра Зенека», передовым инновационным предприятием Китая, работающем в области исследования и разработки новых молекул и развитии трансляционной медицины. Еще в 2012 году компания «АстраЗенека» открыла центр по биоинформатике и прогностической медицине в Санкт-Петербурге. Его деятельность сосредоточена на развитии биоинформатики, методов анализа данных и программного и системного обеспечения для более точного прогнозирования безопасности и эффективности инновационных лекарственных препаратов. Кроме того, Центр активно сотрудничает с ведущими российскими вузами и НИИ, содействуя продвижению совместных R&D и трансферу технологий между нашими странами. Важным направлением деятельности компании и Центра инноваций является привлечение молодых талантов, работа со студентами, выпускниками и аспирантами профильных вузов.

В интервью ТАСС, говоря о расширении торгово-экономических связей между двумя странами и открытии новых рынков, посол России в Китае Андрей Денисов привел интересный факт: «...новый и неожиданный рынок, как лекарственное сырье. Нам известно, что китайская медицина в значительной мере базируется на разного рода растительном сырье. Однако страна большая, и здешний его ресурс для китайской медицины ограничен. В чем в чем, а в разного рода дикоросах у нас такая же выигрышная позиция на мировом рынке, как и в области углеводородов. Россия в этой сфере просто уникальная страна с очень большими запасами. Понятно, что каких-то крупных цифр на этом не сделаешь, но разнообразие в палитру торговых отношений такие направления тоже вносят».

В январе 2017 года в Пекине состоялось заседание Постоянного Совета Российско-китайской ассоциации медицинских университетов (РКАМУ), на котором обсуждалось укрепление сотрудничества в области изучения лекарственных препаратов традиционной медицины при проведении медицинских исследований. Уже в июне в посольстве Китая в России на специальном приеме собрались более 600 российских и китайских представителей

из области медицины, политики и бизнеса, врачей и специалистов традиционной китайской медицины. О.О. Салагай, директор департамента общественного здоровья и коммуникаций Министерства здравоохранения Российской Федерации, заметил, что традиционная медицина является драгоценным культурным наследием человечества. За последнее время традиционная китайская медицина пользуется все большим вниманием как профессионалов в области медицины, так и обычных людей. Кроме того, все заметнее становится ее роль в клинической практике. Так, в 2015 году Нобелевскую премию по медицине и физиологии получила китайский фармаколог Ту Юю и ее коллектив за открытие артемизинина, помогающего бороться с малярией, с помощью древнего метода лечения китайской традиционной медицины.

Китайская медицина получила официальное признание в 183 странах, например, китайский способ лечения иглоукалыванием и прижиганием, а 29 стран уже разработали законы и правила, регулирующие применение приемов традиционной медицины, 18 стран включили лечение иглоукалыванием и прижиганием в систему медицинского страхования. В России китайская медицина пользуется популярностью, стремительно развивается рефлексотерапия и мануальная терапия. Российские врачи интенсивно изучают приемы китайской медицины, посещают семинары и стажировки в Китае, приглашают китайских коллег для проведения обучения российских медиков.

В России ярким практическим примером поддержки молодых ученых, ориентированных на работу в высокотехнологичных областях и развитие российско-китайских связей, является Санкт-Петербургский государственный экономический университет. Университет разработал пошаговую стратегию работы в данном направлении, включающую содействие развитию торгово-экономических отношений, проведение совместных научных исследований, обмен опытом в научной и образовательных сферах. Принципиальное значение приобретает подготовка высококвалифицированных специалистов, свободно знающих язык страны-партнера и одновременно владеющих знанием культуры, особенностей менталитета, экономики и права. Так, в СПбГЭУ с 2014 года реализуется программа магистратуры «Финансы инновационной медицины», призванная подготовить кадры для внедрения современных технологий в сфере персонализированной медицины.

В Санкт-Петербурге эффективным механизмом развития и продвижения двустороннего сотрудничества между Россией и Китаем становятся деловые центры. Деловые центры выступают инструментами достижения стратегических целей в

экономической сфере и повышения конкурентоспособности города. Главным преимуществом работы подобных деловых центров является объединение ключевых игроков рынка (производителей, поставщиков сырья и комплектующих, закупщиков), инвесторов, представителей научных и инженерных организаций и органов государственной власти.

Китайский деловой центр, который начал свою работу в Санкт-Петербурге в августе 2015 года, активно помогает продвижению продукции китайских производителей на российском рынке и русских продуктов на китайском деловом пространстве, способствует поиску китайских контрагентов и инвесторов, проводит конгрессно-выставочных мероприятий, в том числе и в области здравоохранения. Одна из важнейших задач КДЦ – создание атмосферы взаимного уважения и доверия для партнеров, обеспечение безопасности и культурной экологичности общения. Кроме того, 1 мая 2016 года в трех павильонах выставочного комплекса «Ленэкспо» был открыт Российско-Китайский бизнес-парк, самый амбициозный интеграционный российско-китайский проект на Северо-Западе РФ.

Подобной же целевой площадкой стала Академия молекулярной медицины, ведущая свою деятельность в Санкт-Петербурге с 2014 года. Прежде всего, Академия является информационной площадкой в сфере медико-биологических технологий, объединяющая производителей, разработчиков, ученых, финансистов и представителей властных структур России и Китая. Академия способствует распространению информации и содействует в поиске:

- Крупнейших производителей лабораторного оборудования и реактивов для ДНК-диагностики,
- Оборудования для инструментальной диагностики,
- Оборудования для восстановительного лечения и реабилитации,
- Новых лекарственных препаратов и фармпроизводителей,
- Пациентских организаций,
- Образовательных программ,
- Информационно-правовой поддержки проектов в сфере молекулярной медицины,
- Деловых партнеров на территории КНР и РФ.

Важнейшим аспектом деятельности Академии молекулярной медицины является организация и проведение международного форума «Молекулярная медицина – новая модель здравоохранение XXI века». 24 – 25 октября 2016 года прошел уже третий форум в китайском городе Де Чжоу, собравший более 200 ученых, представителей органов власти, университетов, фармацевтических и медицинских компаний России и Китая. В ноябре 2017

года при участии Академии проходит IV Форум, посвященный вопросам молекулярной и персонализированной медицины, где немаловажную роль сыграет делегация китайских участников.

В завершение данного обзора необходимо подчеркнуть, что перспективность сотрудничества наших держав в области высокотехнологичной медицины несомненна. Тем не менее, требуется серьезнейшая поддержка данного направления – как государственная, так и частная. Следует констатировать, что именно сейчас в силу сложившихся политических и экономических факторов наиболее благоприятный момент для расширения совместной деятельности. На сегодняшний день взаимный импорт двух стран, к сожалению, еще достаточно низок, при этом Китай не слишком хорошо знаком со структурой и потребностями российского рынка, равно как и российские компании делают лишь первые шаги продвижения в КНР. В связи с этим особого внимания требуют следующие моменты:

- Необходима серьезная государственная поддержка отечественных разработок и инициатив содействия развитию российско-китайских проектов в области молекулярной медицины, разработка концепции взаимовыгодного сотрудничества в соответствии с законами рынка,
- Разработка и гармонизация методов финансирования и организации рынка, обеспечение устойчивого развития торгово-экономических отношений как со стороны России, так и Китая,
- Необходимо не только заниматься экспортом, но и осуществлять трансфер технологий между двумя странами, а это значит – работать на площадках обмена мнениями, форумах и конференциях, проводить совместные исследования, сфокусироваться на обмене учеными, образовании талантливой молодежи, организации совместных образовательных программ для профессионалов и студентов и т.д.
- Необходимо создавать регулярные площадки для общения, деловых и научных контактов, поиска информации и обмена опытом. Первый опыт подобных площадок уже доказал свою результативность как в случае Академии молекулярной медицины. Кроме того, необходима государственная поддержка подобных инициатив и привлечение частных партнеров.

Научное издание

**МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЕ АСПЕКТЫ  
МОЛЕКУЛЯРНОЙ МЕДИЦИНЫ**

**СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ  
IV РОССИЙСКОГО КОНГРЕССА  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
«МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ –  
ВОЗМОЖНОЕ И РЕАЛЬНОЕ»**

**29 ноября – 2 декабря 2017 года**

*Под научной редакцией И.А. Максимцева,  
В.И. Ларионовой*

*Издается при поддержке Комитета по науке  
и высшей школе*

Подписано в печать 30.11.17. Формат 60×84 1/16.  
Усл. печ. л. 8,0. Тираж 100 экз. Заказ 1653.

Издательство СПбГЭУ. 191023, Санкт-Петербург, Садовая ул., д. 21.

Отпечатано на полиграфической базе СПбГЭУ