



Московское
общество
медицинских
генетиков

**Сборник научных трудов
V ежегодной конференции
Московского общества
медицинских генетиков**

2026

**СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ
V ЕЖЕГОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
МОСКОВСКОГО ОБЩЕСТВА
МЕДИЦИНСКИХ ГЕНЕТИКОВ**

Москва
2026

Ответственные редакторы:

Цуканов Алексей Сергеевич – д.м.н., профессор РАН, председатель РОО «Московское общество медицинских генетиков», руководитель отдела лабораторной генетики, г.н.с. ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва.

Бодунова Наталья Александровна – к.м.н., заведующий центром персонализированной медицины, руководитель городского медико-генетического центра ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, член правления Московского общества медицинских генетиков, г. Москва.

Михайленко Дмитрий Сергеевич – к.м.н., доц., заведующий кафедрой онкогенетики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», г. Москва.

Рецензенты:

Цуканов Алексей Сергеевич – д.м.н., профессор РАН, председатель РОО «Московское общество медицинских генетиков», руководитель отдела лабораторной генетики, г.н.с. ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва.

Бодунова Наталья Александровна – к.м.н., заведующий центром персонализированной медицины, руководитель городского медико-генетического центра ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, член правления Московского общества медицинских генетиков, г. Москва.

Михайленко Дмитрий Сергеевич – к.м.н., доц., заведующий кафедрой онкогенетики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», г. Москва.

Демидова Ирина Анатольевна – к.м.н., заведующий лабораторией молекулярной биологии ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ», г. Москва.

Зинченко Рена Абульфазовна – д.м.н., проф., член-корр РАН, зам. директора по научно-клинической работе, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ», г. Москва.

Шестопалова Елена Андреевна – заведующий медико-генетическим отделением городского медико-генетического центра ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, г. Москва.

Опарина Наталья Вячеславовна, врач-лабораторный генетик, заведующая лабораторией цитогенетики центра персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова» ДЗМ, врач-лабораторный генетик лаборатории медицинской генетики ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б. В. Петровского», г. Москва

Сборник научных трудов V ежегодной конференции Московского общества медицинских генетиков / Отв. ред. А.С. Цуканов, Н.А. Бодунова Д.С. Михайленко – М.: «Изд-во Триумф», 2026. – 85 с. – ISBN 978-5-94472-342-0

В сборник вошли избранные публикации, рекомендованные к печати экспертами из списка рецензентов. Издание адресовано клиницистам и научным работникам научных и медицинских организаций, а также учебных заведений соответствующего профиля.

Организатор конференции: РОО «Московское общество медицинских генетиков». Место проведения: Московский центр инновационных технологий в здравоохранении, по адресу: г. Москва, Проспект Вернадского, 96. Время проведения: 21-22 мая 2026 года.

Роль длинных некодирующих РНК *H19* и *UCA1* в развитии рака мочевого пузыря

Мустафин С.А.^{1,2}, Гималова Г.Ф.^{1,2}, Гилязова И.Р.^{1,2},
Диаров В.О.¹, Хуснутдинова Э.К.^{1,2}

¹ Институт Биохимии и Генетики, УФИЦ РАН г. Уфа, РФ,

² БГМУ Минздрава РФ г. Уфа, РФ

Рак мочевого пузыря (РМП) – одна из самых распространённых онкопатологий. Возникает в уротелиальных клетках мочевого пузыря, выявляется на поздних стадиях. В последние годы активно изучаются длинные некодирующие РНК (днРНК), действующие как ключевые эпигенетические регуляторы, активируя или подавляя гены, вовлеченные в онкогенез. Цель работы: изучение функциональной роли днРНК *H19* и *UCA1* в патогенезе РМП.

Материалы: 70 парных образцов РНК, выделенных из опухолевой ткани пациентов с мышечно-инвазивным РМП и соответствующей прилегающей ткани, свободной от опухоли. Методом количественной ОТ-ПЦР проведено сравнение экспрессии днРНК *H19* и *UCA1* в образцах здоровой и опухолевой ткани. Для оценки прогностически неблагоприятных факторов, влияющих на течение опухолевого процесса, проведен ROC-анализ.

Нами установлено статистически значимое повышение уровня экспрессии днРНК *H19* и *UCA1* в опухолевой ткани мочевого пузыря по сравнению с прилежащей нормальной тканью. Fold change для *H19* составил 4.03 ($p=0.0003$), а для *UCA1* – 4.83 ($p=0.0165$). В результате ROC-анализа площадь под кривой (AUC) для модели с днРНК *H19* составила 0.705 ($p<0.05$), что свидетельствует о хорошей диагностической ценности. Для *UCA1* AUC составила 0.639 ($p<0.05$), что свидетельствует о средней диагностической ценности. Далее построена комбинированная модель и ROC-кривая, включающая обе днРНК. Для *H19* при чувствительности 80% специфичность увеличивается с 56% до 68%, а для *UCA1* – с 54% до 66%. Эффективность модели: точность 73.3%, F1-мера 0.77. Полученные данные согласуются с результатами исследований: описана роль *H19* как регулятора эпителиально-мезенхимального

перехода, а *UCA1* участвует в регуляции функции митохондрий, ЭМП и клеточного метаболизма.

Таким образом, наши данные подчёркивают важность днРНК *H19* и *UCA1* как диагностических и прогностических биомаркеров, которые можно использовать в неинвазивных тестах, основанных на анализе мочи или циркулирующих экзосомах.

Роль различных методов молекулярно-генетического исследования в диагностике наследственных полипозных синдромов

Пикунов Д.Ю.¹, Логинова А.Н.¹, Цуканов А.С.¹

¹ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих»
Минздрава России, г. Москва, Россия

Введение. Наследственные полипозные синдромы (НПС) – группа редких наследственно обусловленных заболеваний, характеризующихся наличием гистопатологически специфичных или многочисленных полипов желудочно-кишечного тракта, а также повышенным риском развития злокачественных новообразований как толстой кишки, так и внекишечных локализаций [1]. В настоящее время известны более 10 различных НПС, зачастую схожих по клиническому течению, однако отличающихся прогнозом для жизни пациента. В таких случаях ведущую роль в диагностике заболевания приобретает молекулярно-генетическое исследование (МГИ) [2,3].

Материалы и методы. В период 2019–2025 г. в НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих было проведено МГИ 451 пациенту с клинической картиной НПС. На первом этапе выполняли секвенирование по Сэнгеру того гена, в котором подозревали наличие патогенного или вероятно патогенного варианта (ПВ/ВПВ), при отсутствии результата проводили поиск крупных перестроек в том же гене методом MLPA. В случае невыявления генетической причины развития заболевания проводили полноэкзомное секвенирование (ПЭС).

Результаты. По результатам проведения МГИ причину заболевания удалось выявить у 395 пациентов (87,6%): при секвенировании по Сэнгеру выявлено 346 (76,7%) ПВ/ВПВ, при проведении MLPA – 40 (8,9%) вариантов, при ПЭС – 9 (2%) вариантов.

Заключение. Представленный алгоритм МГИ продемонстрировал высокую эффективность в диагностике различных видов НПС.

Список литературы

1. Kidambi T.D. et al. Hereditary Polyposis Syndromes. Current Treatment Options in Gastroenterology 2019;17: 650–665. DOI: 10.1007/s11938-019-00251-4.

2. Савельева Т.А. с соавт. Течение и клинические проявления синдрома Пейтца-Егерса в российской популяции. Терапевтический архив 2023; 2:145-151. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202059.

3. Пикунов Д.Ю. с соавт. Ювенильный полипоз под маской семейного аденоматоза толстой кишки. Колопроктология 2022; 2 (80): 25-33. DOI: 10.33878/2073-7556-2022-21-2-25-33.

Внехромосомная кольцевая ДНК при метастатическом колоректальном раке

Шубин В.П.¹, Цуканов А.С.¹

¹ ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих»
Минздрава России 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила д.2

Введение/цель

Внехромосомная кольцевая ДНК (вкДНК) относится к внехромосомной, немитохондриальной, нехлоропластной кольцевой ДНК, обнаруженной у эукариот. Она встречается во многих типах рака и её наличие ассоциировано с негативным прогнозом [1]. В настоящее время основным методом определения вкДНК является полногеномное секвенирование, которое позволяет выявить увеличение числа копий определенных участков ДНК, не привязанных к хромосомам.

Цель исследования: определить вкДНК у пациентов с метастатическим колоректальным раком.

Материалы и методы

Образцы слизистой, опухоли и метастаза от пациентов с метастатическим колоректальным раком (T4a-bN0-2bM1c). Все опухоли низкодифференцированные (G3). У одного пациента опухоль локализовалась в поперечно-ободочной кишке и у двоих – в прямой. Возраст пациентов на момент постановки диагноза: 72, 49 и 47 лет. Все образцы тканей исследованы полногеномным секвенированием.

Результаты

При исследовании, в опухоли и метастатическом очаге обнаружено увеличенное число копий участков ДНК, образующих кольцевые структуры и содержащие онкогены. У одного пациента вкДНК содержит онкоген *SS18*, у второго пациента – *MYC*, *PVT1* и у третьего – *SETBP1*, *SMAD7*. Кроме этого вкДНК содержит белок некодирующие участки. Общая выживаемость пациентов не превысила 15 месяцев.

Заключение/выводы

Таким образом, исследование подтвердило наличие гетерогенных по составу внехромосомных кольцевых ДНК у пациентов с метастатическим колоректальным раком. Их обнаружение связано с короткой общей выживаемостью, что позволяет рассматривать вкДНК как важный прогностический маркер и потенциальную терапевтическую мишень при данном заболевании.

Список использованных источников

1. К.М. Turner и др., «Extrachromosomal oncogene amplification drives tumour evolution and genetic heterogeneity», *Nature*, т. 543, вып. 7643, сс. 122–125, мар. 2017, doi: 10.1038/nature21356.

Наследственные нарушения репарации ДНК: редкий клиничко-генетический случай синдрома коккейна типа II, ассоциированного с мутацией *ERCC6*

Быков Ю.В.^{1,2}, Обедин А.Н.¹, Пучков А.А.², Садовая А.С.²

¹Ставропольский государственный медицинский университет,
г. Ставрополь, Россия

²Детская краевая клиническая больница, г. Ставрополь, Россия

Введение/цель

Синдром Коккейна (СК) – редкое аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, обусловленное дефектом транскрипционно-сцепленной нуклеотидной эксцизионной репарации ДНК (TC-NER). Наиболее тяжёлой формой является СК типа II, ассоциированный преимущественно с мутациями гена *ERCC6*. Целью работы является представление редкого клиничко-генетического случая СК типа II с подтверждённой мутацией *ERCC6* и атипично длительной выживаемостью пациента.

Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ клинического течения, данных нейровизуализации и результатов молекулярно-генетического исследования у ребёнка с ранней манифестацией тяжёлого мультисистемного фенотипа. Генетическая верификация выполнена методом секвенирования генов, ассоциированных с нарушениями репарации ДНК.

Результаты

У пациента с неонатальной манифестацией заболевания выявлены патогенные мутации гена *ERCC6*, подтверждающие диагноз СК типа II. Клиническая картина включала выраженную задержку развития, прогрессирующую нейродегенерацию, сенсоневральную тугоухость, офтальмологические нарушения, эпилептический синдром и стойкую гипотрофию. Нейровизуализация выявила характерные для СК изменения головного мозга. Несмотря на крайне неблагоприятный прогноз, пациент достиг возраста 17 лет, что существенно превышает типичную продолжительность жизни при данной форме заболевания.

Заключение/выводы

Представленный случай подчёркивает выраженную фенотипическую вариабельность наследственных нарушений репарации ДНК даже при тяжёлых мутациях *ERCC6*. Атипично длительная выживаемость при СК типа II свидетельствует о значении ранней молекулярно-генетической диагностики и длительного мультидисциплинарного сопровождения. Описание подобных случаев имеет высокую ценность для клинической генетики, расширяя представления о спектре течения орфанных прогероподобных синдромов.

Клиническая характеристика и критерии диагностики хроматинопатий: на примере синдромов Рубинштейна-Тейби и Корнелии Де Ланге

Кудакаева А.А.¹, Охапкина Т.Г.¹, Курамагомедова Р.Г.¹, Воинова В.Ю.¹

¹Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева (Институт Вельтищева) Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Пироговского Университета), Москва, Россия

Ведение: Хроматинопатии – гетерогенная группа заболеваний со специфическим фенотипом и высокой его вариабельностью. Классическими заболеваниями являются синдромы Рубинштейна-Тейби и Корнелии де Ланге. При оценке фенотипа у больных не всегда присутствуют типичные признаки этих синдромов, что в некоторых случаях вызывает трудности постановки диагноза и сомнения в каузативности выявленных методом секвенирования нового поколения (NGS) генетических вариантов.

Цель: Использование клинико-генетических критериев для диагностики атипичных форм хроматинопатий.

Методы: глубокое фенотипирование, NGS.

Результаты: У детей с подозрением на синдромальную форму нарушения развития методом NGS были выявлены генетические варианты в генах *SMC1A* (p.R57Q) и *CREBBP* (p.T1260A), но при клинической оценке их фенотип не полностью укладывался в рамки связанных с этими генами заболеваний. Применение клинических критериев [1,2] с подсчетом количества баллов позволило установить атипичные формы синдрома Рубинштейна-Тейби и Корнелии де Ланге.

Заключение: Оценка фенотипа пациентов согласно клиническим критериям хроматинопатий в совокупности с ДНК-диагностикой в обоих случаях позволила подтвердить диагноз.

Литература:

1. Lacombe, Didier et al. "Diagnosis and management in Rubinstein-Taybi syndrome: first international consensus statement." *Journal of medical genetics* vol. 61,6 503-519. 21 May. 2024, doi:10.1136/jmg-2023-109438
2. Kline, Antonie D et al. "Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement." *Nature reviews. Genetics* vol. 19,10 (2018): 649-666. doi:10.1038/s41576-018-0031-0

Сбалансированная транслокация хромосомы X с точкой разрыва в гене *DMD* как причина мышечной дистрофии у девочек

Данцев И.С.¹, Васильев Е.В.¹, Колотий А.Д.¹, Монахова А.В.¹

¹Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, Россия

Введение

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – это наследственное нервно-мышечное заболевание, ассоциированное с патогенными вариантами в гене *DMD*. Обычно встречается только у мальчиков. Однако в некоторых случаях это X-сцепленное заболевание может проявляться и у девочек. Транслокации между хромосомой X и аутосомами являются одной из причин проявления МДД у лиц женского пола. При сбалансированных X-аутосомных транслокациях интактная X-хромосома обычно инактивируется, чтобы избежать моносомии по аутосомным генам. Мы представляем случай МДД у девочки со сбалансированной X-аутосомной транслокацией с точкой разрыва в гене *DMD*. Пациентка – 9-летняя девочка, у которой наблюдаются как моторная, так и умственная отсталость. Уровень креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови был значительно повышен.

Цель: оценить связь транслокации хромосомы X с клиническими проявлениями у девочки с симптомами МДД.

Материалы и методы

Молекулярно-генетические методы:

Полногеномное секвенирование выполнено методом парно-концевого чтения 2x150 на платформе MGI DNBseq-T7.

Цитогенетическое исследование проводилось с помощью метода GTG окрашивания.

Результаты

Выявлены признаки транслокации t(X;17)(p21.1;q24.2) с делецией 1175 п.н. chrX:32522721_32523895del. Точка разрыва хромосомы 17 (chr17:67798685) локализована на расстоянии ~26.8 kb от 5'-конца гена *BPTF* и на расстоянии ~54.1 kb от 3'-конца гена *NOL11*. Точки разрыва хромосомы X локализованы в интроне 17 гена *DMD* (NM_004006.3) в позициях с.2169-4590 (chrX:32522721) и с.2169-5764 (chrX:32523895).

Заключение и выводы

У девочек с высоким уровнем КФК, даже при отсутствии типичного семейного анамнеза (в семье нет больных мужчин) следует проводить дифференциальный диагноз с МДД. Помимо анализа гена *DMD*, рекомендуется цитогенетическое исследование с целью исключения структурных хромосомных перестроек.

Синдром Холта – Орама с тетрадой Фалло: клинический случай

Дунайская А.А.¹, Стоянова Я.А.¹, Першин В.С.¹,
Балашова М.С.¹, Жученко Н.А.¹

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, ул. Трубецкая, д. 8/2, г. Москва, Российская Федерация

Введение: Синдром Холта – Орама (Holt – Oram syndrome, HOS; OMIM 142900) – редкое аутосомно-доминантное наследственное заболевание с частотой встречаемости около 1 случая на 100 000 человек. Характеризуется высокой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью клинических проявлений, включающих аномалии верхних конечностей, врождённые пороки сердца (ВПС) и/или нарушения проводимости и ритма сердца.

Цель: представить клинический случай пациента с синдромом Холта – Орама, осложнённым редким для данного синдрома врождённым пороком сердца – тетрадой Фалло.

Материалы и методы: обследование пробанда проводилось с применением клинических и инструментальных методов диагностики.

Результаты: Пробанд – мальчик 16 лет. Основные клинические проявления: ВПС: тетрада Фалло, хирургически корригированная в возрасте 2 лет; пороки развития конечностей: аплазия I пальца левой кисти, гипоплазия I пальца правой кисти. Анамнез: ребёнок от первой беременности у матери 16 лет (без наблюдения в женской консультации); в период беременности у матери диагностированы бактериальный вагиноз и гестоз I степени; роды на сроке 37–38 недель, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов; неонатальный период осложнён желтухой и синдромом гипервозбудимости; с 3 лет воспитывается в приёмной семье (что ограничило сбор генеалогических данных).

Заключение: представленный клинический случай демонстрирует сочетание синдрома Холта – Орама с тетрадой Фалло (частота встречаемости – 1,6 %) – редким для данного заболевания ВПС. У пациента выявлены ключевые диагностические признаки НОС, но для верификации диагноза можно рекомендовать молекулярно-генетическое тестирование гена *TBX5*. Несмотря на успешную раннюю хирургическую коррекцию ВПС, пациенту необходимо долгосрочное наблюдение из-за риска развития нарушений проводимости сердца и других осложнений.

Синдром Канту: новый случай у новорожденного ребенка

Голубева С.В.¹, Гусина А.А.¹

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр
«Мать и дитя» Минск, Беларусь

Введение. Синдром Канту является редким. Впервые описана в 1982 году. С синдромом ассоциированы гены: *ABCC9* OMIM 239850, *KCNJ8* OMIM 600935. Наследование аутосомно-доминантное. Описано около 74-х случаев. Для синдрома характерна вариабельность фенотипа. С 2012 года существует международный регистр пациентов с синдромом Канту.

Основные черты: беременность с многоводием, макросомия, гипертрихоз, грубые черты лица, макроглоссия, диспропорции скелета, аномалии сердца, лимфедема, углубленные складки ладоней и стоп, эндокринопатии, расстройства аустического спектра.

Цель. Представить новый случай синдрома у новорожденного.

Материалы и методы. Фенотип пробанда К, лабораторные, инструментальные, цитогенетические, молекулярно-генетических методы.

Результаты. Пробанд К от 4 беременности, 1-я беременность – спонтанное прерывание в 6 недель, 2, 3 беременности – срочные роды, дети здоровы. По пренатальному скринингу – группа риска по хромосомной патологии, диагностический амниоцентез в 16 недель, установлен нормальный мужской кариотип. С 20 недель выраженное многоводие, шестикратное амниодренирование. Роды преждевременные в 33 недели, родился мальчик с массой 2910 г. (макросомия для 33 недель), длиной 47 см. и окружностью головы 34 см в тяжелом состоянии, обусловленном респираторными, сердечно-сосудистыми нарушениями и лимфедемой. Отмечался грубый лицевой дисморфизм, макроглоссия, генерализованный гипертрихоз, диспропорции тела, глубокие складки ладоней и стоп, открытый артериальный проток, гипертрофическая кардиомегалия, гипогликемия, гипонатриемия, гипокортизолемиа, гиперандрогения.

Дифференциальная диагностика с врожденной дисфункцией коры надпочечников и синдромами с гипертрихозом.

Высокопроизводительным секвенированием «клинического экзема» выявлен вариант нуклеотидной последовательности с.193G>A во 2 экзоне гена *KCNJ8* с неопределенной клинической значимостью в гетерозиготном состоянии.

Заключение. Сопоставление данных фенотип-генотип позволило выставить диагноз синдром Канту, аутосомно-доминантный de novo.

Роль генетических вариантов в генах *DOCK11*, *NFKB2* и *C4B* в развитии аутоиммунного энцефалита у детей

Кожанова Т.В.^{1,2}, Жилина С.С.^{1,2}, Мещерякова Т.И.^{1,2}, Абрамов А.А.¹,
Каминская Т.С.¹, Постникова Е.В.¹, Крапивкин А.И.¹, Заваденко Н.Н.²

¹ ГБУЗ «НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ», г. Москва, Россия;

² ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва, Россия.

Введение. До настоящего время причина аутоиммунного энцефалита остается неизвестной. Благодаря внедрению массового параллельного секвенирования описаны ряд генов, варианты в которых приводят к дисфункции иммунной системы. По данным научной литературы показано, что дети с аутоиммунным энцефалитом могут быть носителями вариантов в генах, связанных с нейроиммунологическими состояниями, которые предрасполагают к воспалению ЦНС.

Цель. Представление клинических случаев тяжелого аутоиммунного энцефалита у детей с выявленными вариантами нуклеотидной последовательности в генах *DOCK11*, *NFKB2* и *C4B*.

Материалы и методы. Анализ генеалогических и клинических данных, синдромологический анализ, инструментальные (МРТ, ЭЭГ) и молекулярно-генетические (полноэкзомное секвенирование) исследования.

Результаты. У двух пациентов (пробанд 1 г 8 мес и 3 лет) с анти-NMDA энцефалитом были выявлены варианты в гене *DOCK11* (chrX:118649040; с.4494G>C, p.Arg1498Ser; NM_144658.4) и *C4B* (chr6:32029053, с.3501_3502del, p.Arg1167SerfsTer60; NM_001002029.4 соответственно). У пробанда 1 г 8 мес вариант в гене *DOCK11* был валидирован методом секвенирования по Сэнгеру и исследовано его происхождение (сегрегационный анализ). У матери пробанда вариант определен в гетерозиготном состоянии. В третьем случае наблюдался пробанд 2 лет с тяжелым течением острого энцефаломиелита и комбинированной иммунной недостаточности. По результатам исследования крови и ликвора антинейрональные антитела не выявлены. У пациента выявлен вариант в гене *NFKB2* (chr10:102400393, с.1700C>T, p.Ala567Val; NM_001322934.2).

Заключение. Данные клинические наблюдения показывает роль вариантов в генах *DOCK11*, *NFKB2* и *C4B* в развитии тяжелых аутоиммунных заболеваний. С целью поиска причины заболевания, постановки молекулярного диагноза, а также принятия решения о тактике введения таких пациентов необходимо проведение генетического тестирования методом полноэкзомного или полногеномного секвенирования.

Иммуногенетические маркеры связи COVID-19 и синдрома раздраженного кишечника

Леявина А.К.¹

¹Клиника Биоинженерия, г. Иркутск, Россия

Введение

Метаанализ выявил значительное увеличение риска развития синдрома раздраженного кишечника (СРК) в течение года после COVID-19 (OR 12,92; 95% ДИ 3,58–46,60) по сравнению с неинфицированными лицами [1].

Цель

Проведён анализ cross-trait GWAS и метааналитических исследований для выявления общих генетических вариантов (SNVs), приоритетных генов, белков и иммунных эндотипов, связывающих COVID-19 и СРК [1–3].

Материалы и методы

Выполнен аналитический обзор данных крупномасштабных геномных исследований: результаты GWAS COVID-19 консорциума Host Genetics Initiative (Round 7), а также диагностических и cross-trait GWAS СРК [2, 3]. В исходных исследованиях применялись методы LDSC и HDL для оценки генетической корреляции, MTAG для cross-trait анализа, GCTA-COJO и FUMA для выявления независимых локусов, MAGMA и PoPS для приоритизации генов, SMR для интеграции eQTL, BLISS для протеомного анализа, а также Mendelian randomization и иммунное профилирование (GSVA, xCell) [2].

Результаты

Установлена положительная генетическая корреляция между СРК и инфекцией SARS-CoV-2 ($r=0,210$; $p=0,016$), а также госпитализацией по поводу COVID-19 ($r=0,177$; $p=0,016$); для тяжелого течения связь статистически незначима [2]. Cross-trait анализ выявил 9 значимых локусов, включая 8 независимых SNVs (rs10789340, rs308523, rs61902812), рассматриваемых как общие факторы риска [2]. На геном уровне

приоритизирован ген *CADM2*, связанный с нейроиммунной регуляцией [1]. Протеомный анализ выявил 231 ассоциированный белок, в том числе MFGE8, DLL1, DPEP1 и HEXIM1 (воспроизведены в независимых базах), ассоциированные с барьерной функцией и иммунным ответом [2]. Mendelian randomization не подтвердила причинно-следственную связь между COVID-19 и СРК ($p=0,616$), что указывает на общую генетическую архитектуру без однонаправленной причинности [2].

Выводы

Выявлена иммуногенетическая плейотропия COVID-19 и СРК без прямой причинной связи; общие иммунные и барьерные маркеры ассоциированы с риском постковидного СРК [1–2].

Список литературы

1. Marasco G, Maida M, Cremon C, Barbaro MR, Stanghellini V, Barbara G. Meta-analysis: Post-COVID-19 functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacol Ther.* (2023) 58:6–15.

2. Liu X, Li D, Gao W, Liu H, Chen P, Zhao Y, Zhao W, Dong G. Shared genetic architecture between COVID-19 and irritable bowel syndrome: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. *Front Immunol.* 2024 Nov 15;15:1442693.

3. Huang W, Zhang L, Ma Y. et al. Unraveling the genetic susceptibility of irritable bowel syndrome: integrative genome-wide analyses in 845 492 individuals: a diagnostic study. *Int J Surg.* 2025 Jan 1;111(1):210-220.

Анализ влияния генетических особенностей вируса гепатита В и аллелей генов *HLA* в развитии цирроза печени при вирусном гепатите В

Глущенко А.Г.^{1,2}, Чанышев М.Д.¹, Понежева Ж.Б.¹, Маннанова И.В.¹,
Хафизов К.Ф.¹, Акимкин В.Г.¹

¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

²МФТИ, Долгопрудный, Россия

Введение: Вирусный гепатит В – инфекционное заболевание, поражающее печень и способное приводить к развитию цирроза печени (ЦП). Течение и исход инфекции в значительной степени зависят от взаимодействия генетических вариантов вируса с аллельным разнообразием генов *HLA* организма хозяина.

Цель: Определение аллелей генов *HLA* и геновариантов вируса гепатита В (ВГВ), характерных для российской популяции, которые могут быть ассоциированы с развитием цирроза печени.

Материалы и методы: На настоящий момент собрано 135 образцов крови, полученных от участников исследования с хроническим вирусным гепатитом В, из которых 35 с ЦП. При помощи разработанных нами NGS-панелей были типированы аллели *HLA-A/B/C/DPB1/DQB1/DRB1* и определены геномы ВГВ на платформе Illumina MiSeq. Для поиска ассоциаций использовался критерий хи-квадрат с поправкой FDR.

Результаты: В результате были определены ассоциации между мутациями ВГВ и ЦП. Статистическую значимость после поправки на множественное тестирование показала аминокислотная замена S381R ($p_{adj} < 0,05$) в S-гене. Аллели A*02:01, DPB1*04:01, C*14:02 были связаны с высоким риском ЦП (ОШ = 2,45; 2,16; 6,00 соответственно), а аллель DQA1*05:05 показал низкий риск (ОШ = 0,29). Аллель A*02:01 был статистически значим после поправки на множественное тестирование. На основе выявленных ключевых предикторов – значимых мутаций вируса ($p < 0,01$), аллелей *HLA* хозяина ($p < 0,05$) и наличия коинфекции вирусом гепатита D – была построена логистическая регрессия для оценки риска развития цирроза печени. AUC ROC-кривой составил 93%.

Заключение: Полученные данные подчеркивают значимое влияние взаимодействия генетических вариантов вируса и аллелей *HLA* хозяина в прогнозировании риска ЦП, что открывает перспективы для разработки персонализированных подходов к мониторингу и ведению пациентов с хроническим гепатитом В.

Встречаемость аллелей *HLA* у пациентов с хроническим гепатитом С и их ассоциация с циррозом печени и ГЦК

Чанышев М.Д.¹, Чернышова А.С.^{1,2}, Гришаева А.А.¹, Понежева Ж.Б.¹,
Хафизов К.Ф.¹, Акимкин В.Г.¹

¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия,

²МФТИ, Долгопрудный, Россия

Введение: Хронический гепатит С является серьёзной проблемой для мирового здравоохранения. Развитие неблагоприятных исходов инфекции, таких как цирроз печени (ЦП) и ГЦК может быть связано с генетической предрасположенностью пациента.

Цель работы: Определение аллелей генов *HLA*, которые могут быть ассоциированы с высоким риском развития цирроза печени и ГЦК в исходе вирусного гепатита С.

Материалы и методы: В рамках клинического исследования было отобрано 188 образцов крови, полученных от пациентов с хроническим гепатитом С. У 97 пациентов был диагностирован ЦП; у 60 из них дополнительно была диагностирована ГЦК. 91 пациент без ЦП и ГЦК являлись контрольной группой. Группы были сбалансированы по полу и возрасту. Аллели генов *HLA-A/B/C/DPB1/DPB1/DQA1/DQB1/DRB1* определялись при помощи разработанной нами NGS панели на Illumina Miseq. Статистический анализ проводился с использованием критерия Пирсона χ^2 с поправкой FDR $p < 0,05$.

Результаты: Был определен спектр аллелей *HLA* в исследованных группах. В группе с ЦП чаще встречались аллели DQA1*01:02:01, DQB1*06:02:01, DRB1*13:02:01 и DRB1*15:01:01; в контрольной группе чаще регистрировались аллели A*01:01:01, B*38:01:01, DPB1*04:02:01, DQA1*01:01:01, DQA1*01:03:01, DQB1*06:03:01, DRB1*01:01:01, DRB1*04:01:01, DRB1*13:01:01. Среди пациентов с ГЦК чаще встречались аллели DQA1*01:02:01, DQB1*06:02:01, DRB1*15:01:01 и DRB1*04:03:01; с меньшей частотой – B*38:01:01, DQB1*03:03:02 и DRB1*04:01:01. Различие в частоте встречаемости

было статистически достоверным (FDR $p < 0,05$) для аллелей DQA1*01:02:01 и DQB1*06:02:01.

Заключение: Полученные результаты позволяют выделить ряд аллелей *HLA*, характерных для российской популяции, которые могут быть ассоциированы с высоким риском развития цирроза печени и ГЦК в исходе хронического гепатита С. В перспективе, подобные данные могут быть использованы для формирования группы риска среди пациентов.

Полигенная оценка риска развития аллергических заболеваний по данным анализа полиморфных вариантов в сайтах связывания микроРНК

Власова А.О.^{1,2,3}, Савельева О.Н.¹, Ахметшин А.А.¹, Карунас А.С.^{1,3},
Хуснутдинова Э.К.^{1,2,3}

¹Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, Россия

²Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия

³Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Введение. МикроРНК представляют собой небольшие молекулы РНК, играющие важную роль в регуляции экспрессии генов. Полиморфные варианты (SNP) в сайтах связывания микроРНК могут влиять на регуляцию экспрессии генов, связанных с аллергическим воспалением и иммунным ответом, способствуя развитию атопической бронхиальной астмы (БА) и других аллергических заболеваний – аллергического ринита (АР), атопического дерматита (АД). Целью работы явилась разработка модели полигенного риска (PGS) развития аллергических заболеваний (АЗ) на основе анализа полиморфных вариантов в сайтах связывания микроРНК.

Материалы и методы. В исследуемую группу вошли 330 больных аллергическими заболеваниями (229 больных атопической БА с сопутствующими АР и АД (больные БА, АР и АД – 68 чел., БА и АР – 123 чел., БА и АД – 38 чел.), и 101 больной с клиническими проявлениями только БА) и 343 индивида контрольной группы русской, татарской и башкирской этнической принадлежности. При подборе SNP для PGS-анализа выполнена выгрузка всех SNP в сайтах связывания микроРНК и ассоциированных с БА и другими АЗ (5934 SNP), из базы данных miRNASNPv3 (<https://guolab.wchscu.cn/miRNASNP#!/>). Для PGS модели отобрано 25 SNP в сайтах связывания микроРНК, ассоциированных с развитием АЗ у индивидов из ВУР РФ ($p < 0,05$). Редкие варианты ($MAF < 0,01$) и SNP, находящиеся в неравновесии по сцеплению ($R^2 > 0,2$) исключены из анализа (6 SNP).

Результаты. Построена PGS модель АЗ, использующая 19 SNP в сайтах связывания микроРНК и ассоциированных с атопической БА и другими АЗ у индивидов из ВУР РФ. При ассоциативном анализе PGS АЗ, построенной с использованием результатов лог-регрессии в группе из ВУР РФ, обнаружено, что показатель отношения шансов развития заболевания у больных АЗ равен 2,45 ($p=2e-16$; 95%CI 2,03-2,98), площадь под ROC-кривой составила 0,72 (95%CI 0,68-0,76), что указывает на «хорошую» предсказательную способность модели определять индивидов с высоким риском развития атопической БА и других АЗ.

Заключение. Дальнейшие исследования с использованием больших выборок и дополнительных параметров могут улучшить предложенную модель и повысить ее прогностическую способность.

Анализ гена *IL-6*, связанного с развитием ювенильного идиопатического артрита

Осипова А.С.¹, Галимова Э.М.¹

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы», г. Уфа, Россия

Введение: Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – гетерогенная группа хронических воспалительных заболеваний суставов неустановленной этиологии, начинающихся в возрасте до 16 лет и сохраняющихся не менее 6 недель[1]. Полиморфизм гена *IL-6*, такой как -174G/C, ассоциирован с повышенной продукцией *IL-6*, что усиливает воспаление и лихорадку[3]. *IL-6* представляет собой многофункциональный провоспалительный цитокин, играющий центральную роль в регуляции иммунного ответа, дифференцировке Т- и В-лимфоцитов, а также активации острого ответа на заболевание[2].

Цель исследования: анализ полиморфизма гена *IL-6* (rs1800795) у детей и взрослых с ЮИА.

Задачи

1. Проанализировать структуру частот генотипов и аллелей гена *IL-6* от уровня здоровых и больных детей с ЮИА.
2. Проанализировать структуру частот генотипов и аллелей гена *IL-6* от уровня больных и здоровых взрослых с ЮИА.
3. Провести статистический анализ распределения частот генотипов и аллелей гена *IL-6* больных детей и взрослых с контрольной группой.

Материалы: В исследовании включены пациенты с ЮИА, а также контрольная группа.

Методы: Метаанализ и критерий χ^2 (P)

Результаты.

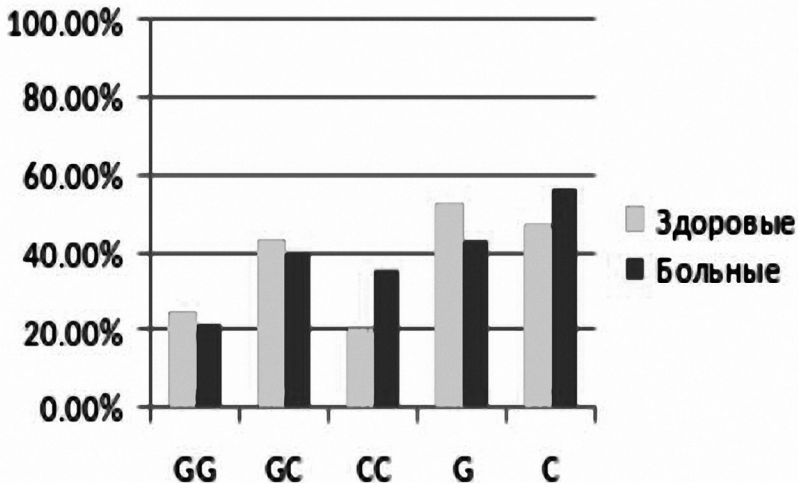


Рис.1. Анализ структуры частот генотипов и аллелей от уровня здоровых и больных детей

Таблица 1. Распределение генотипов и аллельных частот гена IL-6 у детей с ЮИА и здоровых

Показатель	Здоровые (n=160)	Больные (n=120)	p-значение
Генотипы			
GG	25,80 %	22,00 %	0,032
GC	46,90 %	43,30 %	0,041
CC	23,30 %	34,70 %	<0,001
Аллели			
G	52,60 %	43,40 %	<0,001
C	47,40 %	56,60 %	<0,001

Таблица 2. Распределение генотипов и аллелей гена IL-6 у взрослых с ЮИА

Показатель	Здоровые (n=150)	Больные (n=90)	p-значение
Генотипы			
GG	33,10 %	24,50 %	0,159
GC	46,70 %	48,20 %	0,822
CC	20,20 %	27,30 %	0,204
Аллели			
G	56,80 %	47,50 %	0,048
C	43,20 %	52,50 %	0,048

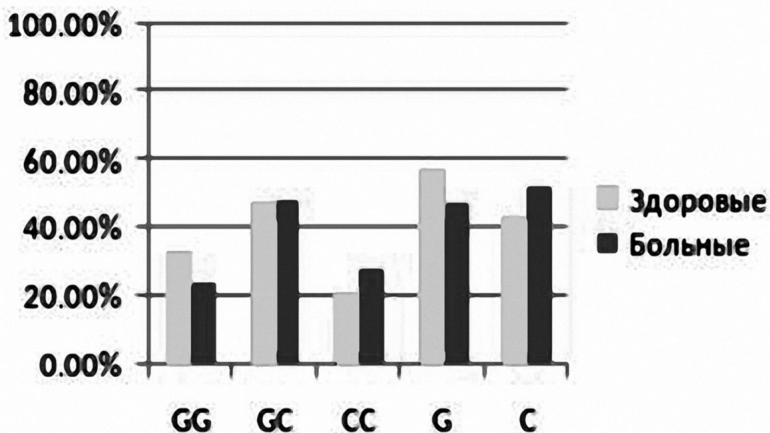


Рис. 2. Анализ структуры частот генотипов и аллелей от уровня здоровых и больных взрослых

Таблица 3. Распределение генотипов и аллелей гена IL-6 у больных взрослых и детей

Показатель	Взрослые с ЮИА (n=120)	Здоровые	р-значение	χ^2	Дети с ЮИА (n=120)	Здоровые	χ^2	р-значение
Генотипы			0,241	2,842			3,222	0,199
GG	24,50 %	33,10 %			22,00 %	25,80 %		
GC	48,20 %	46,70 %			43,30 %	46,90 %		
CC	27,30 %	20,20 %			34,70 %	23,30 %		
Аллели			0,149	2,080			2,034	0,154
G	47,50 %	56,80 %			43,40 %	52,60 %		
C	52,50 %	43,20 %			56,60 %	47,40 %		

Выводы

1. Несмотря на тенденцию к повышению частоты генотипа CC (35,0%) и аллеля C (56,7%), достоверных различий в распределении генотипов ($\chi^2 = 1,667$; $p = 0,435$) и аллелей ($\chi^2 = 1,416$; $p = 0,234$) между детьми с ЮИА и здоровыми детьми выявлено не было.

2. Распределение генотипов между взрослыми пациентами и здоровыми контролями статистически не различалось ($\chi^2 = 3,210$; $p = 0,201$). Однако выявлена тенденция к увеличению частоты аллеля C у больных (51,7% против 43,3%; $\chi^2 = 3,016$; $p = 0,082$).

3. Достоверных различий в распределении генотипов и аллелей между детьми и взрослыми с ЮИА, а также между здоровыми детьми и взрослыми не обнаружено. При этом отмечен градиентный рост частоты генотипа CC и аллеля C от здоровых взрослых (20,0%; 43,3%) к детям с ЮИА (35,0%; 56,7%), что предполагает возможное взаимодействие возрастного фактора с генетической предрасположенностью.

Список литературы

1. Алексева Е.И., Насонов Е.Л. Клиническая картина, диагностика, лечение ювенильного идиопатического артрита // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 6. – С. 10–18. DOI: 10.24411/2076-6753-2015-16002
2. Савельева О.В., Алексева Е.И. Современные подходы к терапии ювенильного артрита // Фарматека. – 2017. – № 5. – С. 42–48. DOI: 10.30628/1994-9472-2017-5-42-48
3. Боринская С.А., Гуреев А.С., Орлова А.А. и др. Распределение частот аллелей по полиморфизму -174G/C регуляторного участка гена интерлейкина 6 (IL6) в населении России и мира // Генетика. – 2013. – Т. 49, № 1. – С. 117–125. – DOI: 10.7868/S0016675813010037

Серия double-trouble случаев, выявленных в ходе исследования полных геномов пациентов с врожденными ихтиозами

Панкратова С.А.¹, Васильева Т.А.¹, Ленина О.Р.¹, Мартыненко Н.А.¹,
Марахонов А.В.¹, Зинченко Р.А.¹

¹ФГБНУ «МГНЦ», г. Москва, Россия

Введение. Врожденные ихтиозы (ВИ) – группа генетически гетерогенных генодерматозов с пересекающимися клиническими симптомами. Секвенирование генома (NGS) позволяет выявлять редкие и сочетанные генетические сценарии.

Цель исследования: описать случаи сочетанного наследования различных форм ВИ и их фенотипические особенности.

Материалы и методы. Проведен клинико-генетический анализ 200 геномов от пациентов с ВИ, валидация проведена методом Сэнгера. Получены информированные согласия, NGS выполнено на платформе DNBSEQ-T7, биоинформатический анализ проведен с использованием «NGS-data-Genome».

Результаты. В 5 семьях выявлены double-trouble каузативные варианты в генах, ассоциированных с ВИ. У 3 пациентов с X-сцепленным ихтиозом (ХВИ) выявлены гемизиготные делеции локуса *STS* (Xp22.31) в сочетании с гетерозиготными патогенными вариантами в гене *FLG* (NM_002016.2:c.3321delA, c.2282_2285del, c.1501C>T). Клиническая картина ХВИ усугублялась: гиперлинеарность ладоней/стоп, усиленный гиперкератоз.

У четвертого пациента с аутосомно-рецессивным ВИ (АРВИ) и выраженной гиперлинеарностью ладоней/подошв выявлены: гомозиготный вариант в гене *NIPAL4* (NM_001099287.2:c.341C>A) в сочетании с гетерозиготным в гене *FLG* (c.2282_2285del). У пятого пациента с тяжелой врожденной формой АРВИ выявлены 2 варианта в гене *ALOXE3* (NM_021628.2:c.644_646del; c.2121C>G) в сочетании с гетерозиготным в гене *FLG* (c.2282_2285del).

Заключение. Мы представили серию случаев сочетанного наследования различных форм ВИ. Сочетание вариантов в генах *FLG* и *STS* формирует модифицированный фенотип, проявляющийся у матерей-носительниц признаками ВИ. Комбинация в генах *FLG* и *NIPAL4/ALOXE3* приводит к более тяжелому течению АРВИ. Классический пошаговый диагностический подход неэффективен для выявления подобных сложных сочетаний. NGS является методом первого выбора для пациентов с атипичным ихтиозом, обеспечивая точный диагноз и корректное медико-генетическое консультирование семей.

Три патогенных аллеля – два случая синдрома Гиллеспи

Васильева Т.А.¹, Кузнецова С.В.¹, Кадышев В.В.¹,
Жмурова-Кривенцова А.А.¹, Марахонов А.В.¹, Зинченко Р.А.¹

¹ФГБНУ «МГНЦ», г. Москва, Россия

Введение

Синдром Гиллеспи (СГ, OMIM # 206700) – редкий наследственный синдром (<1:1000000 человек), обусловленный патогенными вариантами в гене *ITPR1*. Наследуется по АД или АР типу. СГ характеризуется сочетанием мозжечковой атаксии, гипотонии, гипоплазии радужки и отставания в развитии. Гипоплазия радужки при СГ не отличима от *PAX6*-ассоциированной врожденной аниридии (ВА), что требует проведения дифференциальной диагностики.

Цель исследования: исследование *PAX6*-негативных случаев ВА.

Методы и пациенты

Обследованы две семьи с частичной аниридией – *PAX6*-негативные случаи. Пациентка 1 – девочка 2,5 лет. Пациент 2 – мальчик 2,3 лет. Проведено офтальмологическое, неврологическое обследование, секвенирование полного генома методом ВПС и анализ сегрегации методом секвенирования по Сэнгеру.

Результаты

Пациентка 1 родилась в кровнородственном браке у здоровых родителей, есть 2 здоровых sibса. В клинической картине двусторонняя аниридия, колобомы хориоидеи, нистагм, птоз, миотонический синдром, отставание в развитии, шаткая походка с поддержкой на широкой базе, небольшие лицевые дисморфии. Выявлен вариант в гене *ITPR1*: NM_002222.6:c.279 +1G>A p.(?) в гомозиготном состоянии, предположительно, нарушающий сплайсинг.

Пациент 2 единственный ребенок здоровых родителей. Сидит с 12 месяцев, в 2,3 года ходит только с поддержкой, частично отсутствует радужка по всем диаметрам, без нистагма или птоза, речь отсутствует, тонус мышц диффузно снижен, атаксическая походка за руку на широ-

кой базе. Выявлена *de novo* известная делеция без сдвига рамки в гене *ITPR1* в гетерозиготном состоянии с.7642_7644delAAG p.(Lys2548del), для которой ранее продемонстрирован доминантно-негативный эффект.

Заключение

Обоим пациентам установлен редкий диагноз – синдром Гиллеспи. У пациентки выявлен вариант в гене *ITPR1*, возможно, нарушающий сплайсинг, в гомозиготном состоянии и тяжелое течение СГ, у второго пациента – известный рекуррентный вариант в гетерозиготном состоянии, ассоциированная с более мягким течением.

ПГТ-М краниосиностоза. Возможности проведения и клинический случай

Склеимова М.М.¹, Соловьёва Е.В.¹, Минайчева Л.И.¹, Гараева А.Ф.¹,
Бакулина Е.М.², Ладыгина Е.А.², Канбекова О.Р.¹, Сеитова Г.Н.¹

¹Научно-исследовательский институт медицинской генетики
Томского НИМЦ РАН, Томск, Россия.

²ООО «Витромед», Новосибирск, Россия.

Введение

Краниосиностозы – группа заболеваний, характеризующихся преждевременным слиянием одного или более краниальных швов. Для случаев синдромальных краниосиностозов при подтвержденном молекулярно-генетическом диагнозе для семей высокого риска возможно проведение преимплантационного генетического тестирования моногенного заболевания (ПГТ-М). На сегодняшний день в литературе немного сведений о таком подходе к профилактике краниосиностозов. Целью нашей работы явилось описание клинического случая ЭКО/ИКСИ с ПГТ-М для одного из наследственных типов краниосиностоза – синдрома Крузона – с успешным исходом и подтверждающей диагностикой.

Материалы и методы

Планирование и проведение ПГТ-М выполнено для супружеской пары (24 и 25 лет), в которой синдром Крузона был у мужа. В ходе подготовительного этапа подобрана система тестирования патогенного варианта NM_000141.5(*FGFR2*):c.1007A>G(p.Asp336Gly) гена *FGFR2* и сцепленных с геном полиморфных микросателлитных маркеров (STR). Молекулярно-генетический анализ проводили методом гнездовой ПЦР с детекцией фрагментным анализом для STR и рестрикционным анализом для патогенного варианта. В ходе программы ЭКО-ИКСИ стимуляцию суперовуляции и эмбриологические процедуры выполняли по стандартным протоколам. Биопсия blastocyst выполнялась на 6-е сутки развития. При ПГТ-М использовали сочетание прямой и косвенной диагностики на основе подготовительного этапа.

Результаты

В результате подготовительного этапа из 12 подобранных STR, 8 были информативны для семьи. В программе ЭКО получено 15 зрелых ооцитов и в дальнейшем 4 бластоцисты, которые были биопсированы. Один из четырех эмбрионов унаследовал нормальную отцовскую хромосому, в трех остальных выявлялся патогенный вариант и ассоциированный с ним гаплотип риска. В результате переноса в полость матки эмбриона, рекомендованного по результатам ПГТ-М, наступила одноплодная беременность. После рождения ребенка проведена подтверждающая молекулярно-генетическая диагностика. Представленный нами клинический случай демонстрирует эффективный пример применения ЭКО с ПГТ-М для предотвращения рождения больных детей в семьях с наследственными краниосиностозами.

Биохимическая диагностика алкаптонурии методом газовой хромато-масс-спектрометрии

Морозова А.Ю.¹, Кудряшова Н.В.¹, Бучинская Н.В.¹, Лобенская А.Ю.¹

¹СПБ ГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)»,
г. Санкт-Петербург, Россия

Алкаптонурия (АКУ, OMIM #203500) – редкое аутомно-рецессивное заболевание, обусловленное патогенными вариантами гена *HGD*, кодирующего гомогентизат-1,2-диоксигеназу. Дефицит фермента приводит к нарушению катаболизма тирозина и накоплению гомогентизиновой кислоты (HGA) в тканях и биологических жидкостях, ее повышенная экскреция с мочой является патогномичным биохимическим маркером АКУ.[1] Не все существующие методы определения HGA позволяют оценить ее содержание на низких уровнях концентраций, что затрудняет мониторинг эффективности терапии у пациентов с данной патологией.

Цель: разработать методику и алгоритм диагностики АКУ в рамках селективного скрининга.

Материалы и методы: содержание HGA определяли в утренней моче методом ГХ-МС на GCMS-QP2020 (Shimadzu, Япония) с колонкой RTX-5MS (30 м × 0,25 мм ID × 0,25 мкм).

Результаты. При использовании стандартного метода определения органических кислот[2] выявлено нестабильное проявление пика HGA вследствие её окисления до бензохинонуксусной кислоты. Для стабилизации аналита в пробоподготовку добавляли аскорбиновую кислоту (50 мг/мл), что позволило достоверно определять HGA в концентрациях ниже 200 мкмоль/л. Предложен двухуровневый алгоритм диагностики АКУ: тест I уровня – полуколичественное определение HGA в рамках селективного скрининга органических ацидурий; тест II уровня – количественное определение HGA при положительном результате теста I уровня. Обследовано 925 образцов мочи пациентов с подозрением на органические ацидурии. У 923 пациентов HGA не обнаружена по тесту I уровня. У двух пациентов с клиническим подозрением на АКУ HGA обнаружена по тесту I уровня; концентрация по тесту II уровня составила

182,2 и 105,0 ммоль/моль креатинина, что биохимически подтверждает диагноз и позволяет проводить мониторинг лечения.

Выводы: разработанная методика ГХ-МС с модифицированной пробоподготовкой и двухуровневый алгоритм обеспечивают высокоточную диагностику АКУ и дает возможность оценить эффективность терапии в динамике.

Список литературы

1. Zatkova A., Ranganath L., Kadasi L. Alkaptonuria. Current Perspectives. Appl Clin Genet. 2020; 13:37-47.

2. Gallagher R.C., Pollard L., Scott A.I., et al. Laboratory analysis of organic acids, 2018 update: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2018; 20:683–691.

Впервые выявленный случай синдрома Германски–Пудлака 3 типа в Российской Федерации

Кулагин А.С.¹, Ионова С.А.¹, Жмурова-Кривенцова А.А.¹,
Марахонов А.В.¹, Кадышев В.В.¹, Зинченко Р.А.¹

¹ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

Введение

Синдром Германски–Пудлака (HPS) – редкое аутосомно-рецессивное гетерогенное заболевание, основными проявлениями которого являются глазокожный альбинизм (депигментация волос, кожи и глаз), тромбоцитопатия и патология органа зрения. Заболевание относится к группе жизнеугрожающих в связи возможным развитием геморрагического синдрома и фиброза органов. Выделяют 11 (HPS1-HPS11) клинико-генетических подтипов. Распространенность HPS варьирует от 1 до 9 случаев на 500 000–1 000 000.

Целью данного исследования является проведение комплексной клинико-генетической диагностики пациента с фенотипом глазокожного альбинизма.

Материалы и методы

Пациенту 7 лет с направляющим диагнозом «Альбинизм» проведено клиническое обследование следующими специалистами: генетик, офтальмолог, невролог, гематолог. Выполнено молекулярно-генетическое исследование методами полноэкзомного секвенирования с последующим секвенированием по Сенгеру.

Результаты

Клинико-лабораторное обследование пациента выявило гипопигментацию кожи и волос, патологию зрения (сложный гиперметропический астигматизм, гипоплазия фовеа, нистагм, содружественное непостоянное альтернирующее расходящееся косоглазие), снижение агрегационной функции тромбоцитов. Проведенное ДНК-исследование позволило установить синдром HPS 3 типа, выявлены описанные ранее как патогенные варианты в экзоне 6:NM_032383.5: c.1189C>T и экзоне 10: NM_032383.5: c.1870G>T. Анализ сегрегации подтвердил трансположение выявленных вариантов.

Заключение

Данное наблюдение показывает, что клиническая картина синдромальных форм альбинизма при легкой выраженности основных симптомов может значительно сглаживаться и не давать четкого представления об истинном диагнозе. Это подчеркивает значимость комплексного обследования и молекулярно-генетического анализа для дифдиагностики каждого пациента с альбинизмом, для своевременного направления пациента под контроль специалистов: дерматолога, офтальмолога, пульмонолога, гематолога.

Особенности гематологических состояний у младенцев с синдромом Дауна

Гаськова М.В.¹, Абашидзе З.А.¹, Зеркаленкова Е.А.¹, Калинина И.И.¹,
Венев Д.А.¹, Казакова А.Н.¹, Хачатрян Л.А.¹, Дубровина М.Э.¹,
Плясунова С.А.¹, Семченкова А.А.¹, Кашпор С.А.¹, Михайлова Е.В.¹,
Попов А.М.¹, Масчан М.А.¹, Новичкова Г.А.¹, Масчан А.А.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
детской гематологии, онкологии и иммунологии имени
Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Москва, Россия

Введение: Транзиторный аномальный миелопоэз (ТАМ) представляет собой редкое клональное миелопролиферативное состояние, практически исключительно встречающееся у новорождённых с синдромом Дауна (СД) и занимающее особое место среди гематологических нарушений первых дней жизни. ТАМ рассматривается как клинически значимая прелейкемическая стадия раннего лейкемогенеза: несмотря на частую спонтанную регрессию, у части детей он предшествует развитию ОМЛ, ассоциированного с СД.

Цель: Охарактеризовать клинические и молекулярные особенности ТАМ у новорождённых с СД

Материалы и методы: В исследование включены 34 ребёнка с СД и ТАМ, выявленным в первые недели жизни. Конституциональная трисомия 21-й хромосомы подтверждалась во всех случаях методами стандартного кариотипирования и FISH. Мутации *GATA1* определяли рутинными методами, 17 пациентам дополнительно провели таргетное ВПС с панелью HMNP (Qiagen) для поиска кооперирующих соматических мутаций.

Результаты: Все пациенты манифестировали в неонатальном периоде с наличием бластных клеток в периферической крови. Отмечалось преобладание мальчиков (21/13). Медиана возраст первых клинических проявлений составила 14 дней (0–97 дней). Мутации *GATA1* выявлены у 31 (91%) пациента и представлены вариантами: frameshift (84%), нонсенс (10%), в сайте сплайсинга (3%) и с утратой старт-кодона (3%).

У 5 из 31 пациентов (16%) выявлены множественные мутации *GATA1*. Дополнительные соматические мутации выявлены у 4 пациентов (*NRAS* с.38G>A, *WT1* с.3316G>A, *BCR* с.112G>C, *SMC3* с.3086T>C).

Заключение: ТАМ у детей с синдромом Дауна является характерным *GATA1*-опосредованным прелейкемическим состоянием раннего неонатального периода, требующим точной молекулярной верификации и дифференциации с другими гематологическими нарушениями первых дней жизни. Его своевременное распознавание позволяет избежать избыточной терапии, выделить группу повышенного риска миелоидной лейкемии и обосновать необходимость динамического наблюдения и клонального мониторинга.

Определение Т-В-клеточной клональности в дифференциальной диагностике лимфопролиферативных заболеваний

Цапкова Л.А.¹, Бодунова Н.А.¹, Полякова В.В.¹,
Чегодарь А.С.¹, Старовойтов Д.В.¹

¹ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, г. Москва, Россия

Введение. В решении диагностических дилемм лимфопролиферативных заболеваний большую роль играет молекулярная диагностика Т-В-клеточной клональности, основанная на изучении разнообразия перестроенных генов Т-клеточных рецепторов и генов иммуноглобулинов. В качестве анализируемых мишеней выступают гены тяжелых (*IGH*) и легких (*IGK*) цепей иммуноглобулинов и гены бета *TCRB* и гамма *TCRG* цепей Т-клеточного рецептора.

Цель исследования – анализ клональных перестроек генов *TCR* и *IGH* при первичной дифференциальной диагностике лимфопролиферативных новообразований.

Материалы и методы. Всего исследовано 103 пациента в возрасте 19-86 лет, 54 женщины и 47 мужчин, с подозрением на лимфопролиферативные заболевания. Материал исследования кровь и костный мозг. Оценку Т-клеточной клональности проводили на основании изучения реаранжировки генов *TCRG* и *TCRB*, В-клеточной – по реаранжировкам генов *IGH*, *IGK* методом ПЦР с последующим разделением ПЦР-продуктов методом фрагментного анализа. Диагностический поиск проводили по следующему алгоритму: сначала определяли клональность по генам *TCRG* и *IGH*, при отсутствии таковой, продолжали исследование по генам *TCRB* и *IGK* для подтверждения Т- или В-клеточной природы заболевания.

Результаты. В 73% случаев выявлялась клональность по перестройкам генов *TCRG* и в 14% по перестройкам гена *TCRB*, что в совокупности позволило выявить Т-клеточную природу заболевания у 87% пациентов. Клональность по генам *IGH* была выявлена у 44% пациентов, тогда как по генам *IGK* – у 28%. Олигоклональность по генам

TCRG и *TCRB* составила 0,01% и 0,03% соответственно; по *IGK* – 3%. У 11 было выявлено одновременное присутствие и В- и Т- клеточной клональности, что может быть обусловлено сочетание Т-клеточной клональности с реактивной или опухолевой В-клеточной пролиферацией.

Заключение. Анализу перестроек генов иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора является надежным инструментом в дифференциальной диагностике лимфопролиферативных заболеваний.

Частота и спектр различных вариантов в гетерогенной группе В-крупноклеточных лимфом у взрослых пациентов

Александрова А.А.¹, Щербакова Е.В.¹, Цветнов И.В.¹,
Опарина Н.В.¹, Бодунова Н.А.¹

¹ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, г. Москва, Россия

Введение: Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL, МКБ10 С83.3) – гетерогенная группа неходжкинских лимфом, в этиопатогенезе которых значительную роль играют гены, контролирующие дифференцировку клеток, репарацию ДНК и апопоз: *c-MYC*, *BCL2*, *BCL6*. Установленный при патологоанатомическом исследовании диагноз DLBCL нуждается в уточнении с применением генетических методов для выявления агрессивных форм (HGBL DH/TH) и варианта DEL, для которого характерна коэкспрессия белков *c-MYC/BCL2* без сочетанной перестройки кодирующих их генов.

Цель: Оценить частоту встречаемости HGBL DH/TH и DEL в группе взрослых пациентов г. Москва с морфологически и иммунофенотипически верифицированной DLBCL.

Материалы и методы: Исследовали биопсийный материал образцов опухоли от 142 пациентов, наблюдавшихся в МКНЦ с ноября 2023 года по декабрь 2025 года. Медиана возраста 62 года. Флуоресцентную *in situ* гибридизацию (FISH) проводили на FFPE-приготовленных образцах с использованием ДНК-зондов *c-MYC*, *BCL2*, *BCL6 break*, (Wuhan, Китай).

Результаты: Наиболее агрессивный вариант HGBL TH выявлен в 1% (n=2) случаев. Вариант HGBL DH выявлен в 7% (n=11) случаев, из которых в 8/11 случаев выявлены перестройки *c-MYC/BCL2* и в 3/11 случаев выявлены перестройки *c-MYC/BCL6*. Вариант DLBCL DEL выявлен в 16% (n=22) случаев, из которых 3/22 случаев с перестройкой только *c-MYC* и 6/22 случаев с перестройкой только *BCL6*. Перестроек *BCL2* не выявлено, но в 4/22 случаев обнаружено увеличение его копийности. Вариант DLBCL NOS выявлен в 75% (n=107) случаев, из которых

в 10/107 случаев выявлены перестройки только *c-MYC*, в 35/107 случаев выявлены перестройки только *BCL6* и в 11/107 случаев выявлены перестройки только *BCL2*. В 51/107 случаев перестроек не обнаружено.

Заключение: В исследуемой группе суммарная частота агрессивных вариантов HGBL DH/TH составила 9% (n=13), а частота DLBCL DEL составила 16% (n=22). В половине случаев DLBCL NOS обнаружены перестройки отдельных генов. Дифференциальная диагностика в гетерогенной группе DLBCL важна для персонализированного подхода к терапии и понимания глубоких механизмов канцерогенеза.

Частота и спектр редких вариантов транслокаций t(9;22;v) в группе взрослых пациентов с ХМЛ

Гумерова Л.И.¹, Латыпова М.В.¹, Мартемьянова А.И.¹, Тулупова Ю.Н.¹,
Чегодарь А.С.¹, Опарина Н.В.¹, Бодунова Н.А.¹

¹ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, г. Москва, Россия

Введение. При хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ) транслокации с вовлечением дополнительных хромосом (вариантные), а также криптоические перестройки, в результате которых формируется *BCR::ABL*, но классической вариант t(9;22) не наблюдается, являются редкими, и их суммарная частота менее 10% от всех случаев ХМЛ.

Цель. Определить частоту и спектр редких вариантов транслокаций в группе взрослых пациентов с ХМЛ г. Москвы.

Материалы и методы. Исследовали образцы костного мозга/крови 240 пациентов с ХМЛ, наблюдавшихся в МКНЦ с ноября 2023 г. по декабрь 2025 г. Медиана возраста 62 года. Кариотипирование, флуоресцентную *in situ* гибридизацию, полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени выполняли в соответствии с общепринятыми протоколами.

Результаты. Выявлено 15 (6,3%) случаев вариантных транслокаций: с вовлечением двух дополнительных хромосом в 1 случае, и с одной – в 14 случаях. В 4/15 случаев вариантные транслокации были рекуррентными, с точками разрыва 1p36, 2q37, 3p21, 5q31 на дополнительных хромосомах. В 1/15 случаев вариантная транслокация была уникальной, с точками разрыва 10q22, 11p14 на дополнительных хромосомах. В 10/15 случаев однозначно установить дополнительно вовлеченную хромосому не удалось, а маркером вариантной транслокации была сепарация сигналов от 5'ABL и 3'BCR локусов ДНК зондов на Ph⁺-позитивных метафазах.

Выявлены 2 (0,8%) криптоические перестройки, маркером которых послужили атипичные паттерны гибридизации. Первый случай расценен как инсерция 3'ABL в 22q11.2(BCR) с дополнительной делецией 9q34(5'ABL), второй – как возвратная транслокация, т.к. был выявлен минорный клон с типичными паттернами гибридизации.

Одномоментный (one-step) механизм формирования представлен в 7/17 случаев, последовательные транслокации (two/multiple-step) – в 10/17 случаев.

На молекулярном уровне во всех случаях выявлен химерный транскрипт *BCR::ABL* (p210).

Выводы. В обследованной группе суммарная частота редких вариантов транслокаций составила 7% (n=17). В спектре перестроек преобладали варианты транслокации 6,3% (n=15), с одной дополнительной хромосомой, а среди механизмов формирования – двухэтапный (10/17). Все выявленные варианты представляют интерес для понимания механизмов онкогенеза и требуют дальнейших исследований.

Характер хромосомных изменений при ВП-ОЛЛ с высокой гипердиплоидией у детей

Козеев А.В.¹, Абасов Р.Х.¹, Казакова А.Н.¹

¹«НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, г. Москва, Россия

Введение. Высокая гипердиплоидия как цитогенетический вариант ВП-ОЛЛ у детей определяется наличием 51–67 хромосом (30–35% случаев). Стандартные генетические методы не всегда точно определяют модальное число хромосом (МЧХ) и плоидность, тогда как полногеномное секвенирование (ПГС) обеспечивает точную оценку анеуплоидий, новые возможности клинической интерпретации.

Цель работы. Охарактеризовать численные и структурные аномалии у пациентов с ВП-ОЛЛ с высокой гипердиплоидией по данным ПГС.

Материалы и методы. Проанализировано 103 образца костного мозга пациентов с диагнозом ВП-ОЛЛ, в возрастном диапазоне – 0,3–17,5 лет, с изменением плоидности по данным кариотипирования, FISH, и при отсутствии стратифицирующих перестроек. ПГС выполнено в рамках проекта «100000+Я». Анеуплоидии определяли по корреляции глубины покрытия и числа копий.

Результаты. МЧХ 51–64, чаще всего 55 (21%). Наиболее частая анеуплоидия хромосомы 21 (99% случаев: тетрасомия 75%, трисомия 18%, пентасомия 6%). Далее по частоте: хромосома 14 (91%), X (90%), 6 (88%), 18 (82%), 4 (79%), 17 (76%), 10 (72%), 8 (39%), 5 (29%), 9 (19%), 11/12/22 (по 16%), Y (13%), 16 (10%). Для хромосомы 1 изменений не выявлено. В 68% случаев обнаружены изменения копийности (рисунок 3): dup1q (16%), del9p (9%), del7p (8%), del12p (6%), del17p (5%), del19p/q (3%).

Заключение. Метод ПГС показал преобладание в структуре ВП-ОЛЛ с высокой гипердиплоидией группы с МЧХ 55. Анеуплоидия хромосомы 21 отмечена почти во всех случаях; трисомии 14, X, 6, 18, 4, 17, 10 – в 70–91%. В 68% случаев выявлены дополнительные изменения числа копий участков хромосом. ПГС показало высокую эффективность для оценки численных и структурных аномалий при ВП-ОЛЛ.

Частота и спектр перестроек 11q23 (*KMT2A*) в группе взрослых пациентов с гемабластозами

Мартемьянова А.И.¹, Латыпова М.В.¹, Тулупова Ю.Н.¹, Гумерова Л.И.¹,
Опарина Н.В.¹, Бодунова Н.А.¹

¹ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, г. Москва, Россия

Введение. Перестройки локуса 11q23 (*KMT2A*) встречаются в 3–10% от всех случаев острых лейкозов и миелодиспластических синдромов. Более 100 генов-партнеров формируют химерные гены с *KMT2A*, которые влияют на лейкогенез, прогностически значимы, включены в шкалу стратификации рисков и являются перспективными таргетами для терапии.

Цель. Определить частоту и спектр перестроек 11q23 (*KMT2A*) в группе взрослых пациентов г. Москвы с гемабластозами.

Материалы и методы. Исследованы образцы костного мозга/крови, полученные от 1642 пациентов, наблюдавшихся в МКНЦ с 2023 по 2025 гг. Медиана возраста 69±14 лет. Стандартное цитогенетическое исследование и флуоресцентную *in situ* гибридизацию проводили в соответствии с общепринятыми протоколами.

Результаты. Перестройки 11q23 *KMT2A* обнаружены в 9% (n=143) случаев. В спектре перестроек транслокации занимают 13% (n=18), делеции – 20% (n=29), дупликации – 61% (n=88), амплификация – 6% (n=8).

В 13/18 случаев транслокаций установить партнера *KMT2A* не удалось, а маркером транслокации послужила сепарация сигналов от фланкирующих последовательностей ДНК-зонда. В 5/18 случаев верифицированы рекуррентные перестройки: t(4;11)/*KMT2A::AFF1*, t(6;11)/*KMT2A::AFDN*, t(11;19)/*KMT2A::MLLT1*, ins(10;11)/*KMT2A::MLLT10* и уникальная транслокация с дополнительным неустановленным партнером: t(11;17;?)(q23;p13;?).

Амплификация во всех случаях (n=8) идентифицирована как внутрихромосомная, с формированием регионов гомогенного окрашивания (*hsr*) на сложных дериватах.

В сочетании с дополнительными перестройками (ДХА) или в составе комплексных кариотипов перестройки *KMT2A* выявлены в 92% (n=132) случаев: в 12/18 случаев транслокаций, в 25/29 случаев делеций, в 86/88 случаев дупликаций, во всех случаях (n=8) амплификации. Наиболее частые ДХА: del(5q), -7/del(7q), +8, del(17p) (Σ n=55, 38%).

Выводы. В обследованной группе перестройки *KMT2A* выявлены в 9% (n=143) случаев, преимущественно с ДХА или в составе комплексного кариотипа (92%, n=132), с высокой частотой случаев амплификации (6%, n=8) в спектре перестроек. Такое распределение может объясняться зрелым возрастом и высокой частотой индуцированных терапией МДС в обследованной группе.

Гематологические злокачественные новообразования при синдроме Ли–Фраумени

Казакова А.Н.¹, Итов А.Б.¹, Зеркаленкова Е.А.¹

¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, РФ

Введение. Синдром Ли–Фраумени (СЛФ) – наследственный опухолевый синдром, обусловленный мутациями в гене *TP53*. К классическому спектру СЛФ относят ряд солидных опухолей, гематологические злокачественные новообразования (ГЗН) составляют 4–12%, с преобладанием гипоплоидного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), реже—миелодиспластического синдрома (МДС), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), диффузной крупноклеточной В-лимфомы (ДВКЛ). Выявление таких пациентов в структуре ГЗН критично для выбора оптимального донора костного мозга, модификации терапии.

Материалы и методы. В исследование включены 13 пациентов с ГЗН и герминальными мутациями гена *TP53*, диагностированных в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» в 2014–2025 гг. Комплексная диагностика включала кариотипирование, FISH, секвенирование по Сэнгеру, высокопроизводительное секвенирование (ВПС). Материал: костный мозг (первичная диагностика ГЗН), ногти/буккальный эпителий (верификация герминального статуса).

Результаты. Среди 13 пациентов с ГЗН: 7 с ОЛЛ, 3 с вторичным МДС, 1 с ОМЛ, 2 с ДВКЛ. Возрастная медиана при ГЗН составил 11,7 лет (3,16–16,6), м:ж-8:5. Диагноз СЛФ у 13 пациентов установлен после диагностики ГЗН. Семейный онкоанамнез имелся у 5 пациентов, у 1 анамнез отсутствовал, но отец и брат-здоровые носители мутации гена *TP53*, у 3 мутации квалифицированы как *de novo* (в т.ч. 1 мозаичная форма), у 4-нет данных. У 12 пациентов обнаружены миссенс мутации в ДНК связывающем домене. Среди пациентов с ОЛЛ (n=7) у 5 наблюдался гипоплоидный кариотип, у 2-гиперплоидный. У 3 пациентов с МДС в анамнезе имелись солидные опухоли (рабдомиосаркома+остеосаркома, нейробластома, медуллобластома) с медианой латентного периода с момента окончания терапии солидной опухоли-46 мес (25-65). У всех

выявлен комплексный кариотип с абберациями 5, 7, 17 хромосом; по данным ВПС у 1 пациента выявлен хромотрипсис. У 2 пациентов с ДВКЛ имелся гиперплоидный клон. Из 13 пациентов 5-в ремиссии, 3 из них получили ТГСК; 8 пациентов погибли от прогрессии ГЗН.

Выводы. ГЗН при СЛФ встречаются редко, но неблагоприятный прогноз диктует необходимость своевременной диагностики, скрининга родственников, выбор оптимального донора.

Генетические корреляты переключения внимания: анализ полиморфизма rs1176744 гена *HTR3B*

Герасимова А.В.², Еникеева Р.Ф.^{1,2}, Казанцева А.В.¹,
Хуснутдинова Э.К.^{1,2}

¹Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, г.Уфа, Россия

²Уфимский университет науки и технологий, г.Уфа, Россия

Переключение внимания (когнитивная гибкость) – ключевой исполнительный процесс, нарушения которого характерны для ряда психических расстройств. Критически важную роль в когнитивном контроле играют серотониновые 5-НТЗ-рецепторы, модулирующие высвобождение дофамина и ГАМК в префронтальной коре и лимбической системе. Ген *HTR3B* кодирует β -субъединицу рецептора, а его функциональный полиморфизм rs1176744 модулирует чувствительность комплекса, выступая перспективным маркером регуляции внимания.

Цель исследования – анализ ассоциации локуса rs1176744 гена *HTR3B* с показателями переключения внимания у студентов вузов Республики Башкортостан с учетом социодемографических параметров.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 433 студента ($21,03 \pm 1,53$; 78,8% женщин) различных этнических групп (татары – 34,9 %, русские – 19,1 %, башкиры – 17,2 %, другие – 16,5 % и др.). Для оценки переключения внимания и общего когнитивного контроля использовался опросник концентрации внимания (ACS). Генотипирование rs1176744 (*HTR3B*) выполнено методом ПЦР в реальном времени. Статистический анализ (ANOVA, линейная регрессия) проведен в PLINK v.1.09.

Результаты

В результате линейного регрессионного анализа было показано, что полиморфизм rs1176744 гена *HTR3B* статистически значимо ассоциирован с показателями переключения внимания. В женской подвыборке наличие минорного аллеля сопровождается снижением показателей переключения внимания при контроле возраста и этнической принадлежности ($\beta = -0,92$; $p = 0,0347$). Вероятно, данный вариант связан с изменением кинетики или экспрессии 5-НТЗ-рецептора. На фенотипическом

уровне это проявляется снижением гибкости внимания, подтверждая роль серотонина в модуляции тормозного контроля.

Заключение

Результаты подтверждают вовлеченность гена *HTR3B* в регуляцию когнитивного контроля и позволяют рассматривать полиморфизм rs1176744 как генетический маркер когнитивной гибкости, специфичный для женского пола.

Полиморфизм rs10042486 гена *HTR1A* и его ассоциация с показателями тревожности

Хасанова Э.А.¹, Еникеева Р.Ф.^{1,2}, Казанцева А.В.², Хуснутдинова Э.К.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий»,
г. Уфа, Россия

²Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, г. Уфа, Россия

Введение

Индивидуальная вариабельность уровня тревожности носит мультифакториальный характер, формируясь под воздействием сложного комплекса генетических и средовых детерминант. Ключевую роль в модуляции эмоционального ответа играет серотонинергическая система, в частности рецептор 5-НТ1А, кодируемый геном *HTR1A*. Особый интерес для исследователей представляет полиморфизм rs10042486, который рассматривается как потенциальный регулятор транскрипционной активности данного гена. В связи с этим, целью настоящего исследования стал анализ ассоциации между полиморфным локусом rs1004248 гена *HTR1A* и показателями тревожности.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 484 человека (средний возраст 20,94±1,3 года; 76% женщин) различных этнических групп: татары – 33,3%, русские – 20,1%, башкиры – 17,1%, лица смешанного происхождения – 11,0%, другие – 18,6%. Уровень тревожности оценивали по шкале STAI. Выделение ДНК из периферической крови проводили методом фенол-хлороформной экстракции, генотипирование полиморфизма rs10042486 гена *HTR1A* – методом KASP. Статистический анализ (корреляционный, дисперсионный (ANOVA) и линейный регрессионный) выполнен в программах SPSS v.22.0 и PLINK v.1.07.

Результаты

В результате линейного регрессионного анализа было показано, что полиморфизм rs1004248 гена *HTR1A* статистически значимо ассоциирован с уровнем тревожности. Носительство минорного аллеля (rs1004248*С) гена рецептора 5-НТ1А ассоциировано с повышенными показателями личностной тревожности по шкале STAI ($\beta = 2,11$; $p =$

0,0073), что служит генетическим подтверждением того, что индивидуальные различия в уровне тревожности, включая уязвимость к стрессу, частично определяются вариациями в работе серотонинергической системы.

Заключение

Полиморфизм rs10042486 гена *HTR1A* представляет собой значимый биологический маркер, ассоциированный с вариабельностью уровня тревожности.

Роль комплексного гипоморфного аллеля в гене *TYR* в развитии глазо кожного альбинизма 1 типа

Ионова С.А.¹, Марахонов А.В.¹, Шагина, Степанова,
Кадышев В.В.¹, Зинченко Р.А.¹

¹ФГБНУ «МГНЦ» г. Москва, Россия

Введение

Альбинизм – группа заболеваний, связанных с нарушением синтеза меланина, основными симптомами являются гипопигментация кожи, волос и патология зрения. Заболевание характеризуется клинической и генетической гетерогенностью. Известно, что комплексный аллель в гене *TYR*: NM_000372.5:c.[301C=;575C>A;1205G>A] ассоциирован с повышенным риском развития глазо кожного альбинизма 1 типа (ГКА 1 типа). Целью исследования является анализ гипоморфного комплексного аллеля в гене *TYR* с.[301C=;575C>A;1205G>A] у пациентов с ГКА 1 типа в российской выборке.

Материалы и методы

Сформирована выборка пациентов с альбинизмом, включающая 177 неродственных пробандов. Всем проведено клиническая и молекулярно-генетическая диагностика. Проведен анализ взаимосвязи между клиническими признаками альбинизма и типами вариантов в гене *TYR*. Для определения клинической значимости комплексного аллеля в гене *TYR* с.[301C=;575C>A;1205G>A] проведен анализ активности тирозиназы в первичной культуре меланоцитов, выделенных при биопсии кожи пациента с генотипом с.[301C=;575C>A;1205G>A];[650G>A].

Результаты

В результате у 91 пробанда (62,2%) найдены биаллельные варианты в гене *TYR*, ассоциированные с ГКА 1 типа, из них у 15 человек обнаружен комплексный аллель в гене *TYR*: в гомозиготном состоянии (3 чел.), в компаунд-гетерозиготном состоянии с другим патогенным вариантом (5 чел.) или с неизвестной фазой сцепления (7 чел.). Проведенный анализ гено-фенотипических корреляций показал, что пациенты с комплексным аллелем демонстрируют наиболее мягкую клиническую картину среди всех пациентов с ГКА 1 типа. Анализ активности тирози-

назы показал, что у пациента с комплексным аллелем наблюдается остаточная ферментативная активность по сравнению с контролем.

Заключение

Несмотря на неоднозначную классификацию патогенности комплексного аллеля в гене *TYR*, полученные результаты убедительно доказывают, что он ассоциирован с более мягким фенотипом альбинизма, что подтверждает его значимую роль в развитии заболевания.

Врожденные невусы: случайная находка или дебют синдрома

Зеленова Е.Е.^{1,2}, Бельшева Т.С.¹, Семенова В.В.^{1,2},
Шарапова Е.В.¹, Наседкина Т.В.²

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» МЗ РФ,
г. Москва, Россия

²ФГБУ науки Институт молекулярной биологии
им. В.А. Энгельгардта РАН, г. Москва, Россия

Введение. Врожденные невусы могут быть изолированным пороком развития или первым признаком заболевания из спектра наследственных и мозаичных генодерматозов, для которых характерно различное поражение кожи, неврологические, скелетные, сердечно-сосудистые, офтальмологические и эндокринологические нарушения. Также пациенты имеют высокий риск развития доброкачественных и злокачественных опухолей. В связи с этим раннее выявление синдрома позволит начать необходимое динамическое наблюдение.

Цель исследования – проанализировать генетическую гетерогенность и вариабельность внекожных проявлений у детей с врожденным невусом.

Материалы и методы. Проанализирована выборка пациентов с врожденным невусом. Молекулярно-генетическое исследование выполнено методом высокопроизводительного секвенирования ДНК лимфоцитов крови и биоптатов невусов на платформе NextSeq 2000 Illumina с использованием таргетной панели генов (зонды NimbleGen, Roche).

Результаты. Соматические мутации в генах *HRAS* и *KRAS* выявлены у двух пациентов с изолированным эпидермальным невусом, в гене *FGFR2* – у пациента с церебриформным невусом. Постзиготические мутации идентифицированы у пациентов с врожденным невусом при синдроме Протея (*AKT1*), Шиммельпеннинга-Фейерштейна-Мимса (*HRAS*, *KRAS*), Гарсия-Хафнера-Хэппла (*FGFR3*) и пигментно-кератотическом факоматозе (*HRAS*, *KRAS*, *BRAF*). Патогенный вариант в гене *PTEN* был обнаружен в ткани невуса и затем подтвержден при исследовании крови у пациента с синдромом Коудена.

Заключение. Несмотря на схожесть фенотипических особенностей при рождении, прогноз для пациентов и объем последующего наблюдения существенно отличается. Детальный анализ приведенных клинических наблюдений позволил создать оптимальный алгоритм генетического и лабораторно-инструментального обследования пациентов для верификации диагноза.

Спектр фенотипических проявлений вульгарного ихтиоза

Ленина О.Р.¹, Панкратова С.А.¹, Васильева Т.А.¹, Мартыненко Н.А.¹,
Марахонов А.В.¹, Зинченко Р.А.¹

¹ФГБНУ «МГНЦ», г. Москва, Россия

Введение. Вульгарный ихтиоз (ВИ, OMIM #146700, ichthyosis vulgaris) – заболевание кожи из группы генодерматозов, проявляющееся диффузным гиперкератозом, сухостью, шелушением, образованием чешуек различного цвета и формы, наличием гиперлинеарности ладоней и подошв. Заболевание чаще дебютирует с проявлений атопического дерматита. Вульгарный ихтиоз – частая форма врождённого ихтиоза, связанная с патогенными вариантами гена филаггрина (*FLG*), которые приводят к нарушению процесса агрегации кератиновых филаментов, дефектам гидратации и десквамации. Цель данного исследования – изучить спектр патогенных вариантов гена *FLG*, влияющих на развитие ВИ, и оценить частоту их встречаемости.

Материалы и методы. У пациентов с клиническими признаками врожденного ихтиоза проведен поиск патогенных вариантов в гене *FLG* методом секвенирования по Сэнгеру. Выборки здоровых пациентов оценивались по данным gnomAD и RuExAC. Из 300 пациентов, направленных на исследование, диагноз вульгарного ихтиоза был подтвержден молекулярно-генетически у 219 человек.

Результаты. В нашей выборке самым распространенным патогенным вариантом, который встретился у 192 человек на 230 аллелях, является 2282del4 (в т.ч. у 38 человек – 76 аллелей в гомозиготном состоянии). Вариант R501X встретился у 24 человек на 26 аллелях (в т.ч. у 2 пациентов – 4 аллеля), R2447X – у 23 человек на 24 аллелях (в т.ч. у 1 пациента – 2 аллеля).

Выводы. Частота аллеля с вариантом 2282del4 в выборке больных составила 33,8%, в то время как в выборке здоровых 2,08% в российской популяции и 2,33% в европейской популяции. Для варианта R2447X: в выборке больных 2,11%, в выборке здоровых 4,52% в европейской и 3,78% в российской популяции. R501X: 4,93% – больные, 0,29% –

здоровая российская популяция и 2,14% – здоровая европейская популяция. Таким образом патогенный вариант 2282del4 является самым частым в РФ, а аллель R501X в РФ, как среди больных, так и среди здорового населения встречается реже.

Современная стратегия диагностики врожденного гипотиреоза у недоношенных новорожденных

Калинина Е.А.¹, Наумчик И.В.¹, Солнцева А.В.²

¹Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение образования «Белорусский государственный
медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Введение/цель. В условиях увеличения доли недоношенных новорожденных возрастает клиническая значимость своевременного выявления дисфункции щитовидной железы. Неонатальный скрининг, основанный на однократном тестировании уровня тиреотропного гормона (ТТГ), демонстрирует ограниченную чувствительность и эффективность у недоношенных ввиду физиологических особенностей незрелости гипоталамо-гипофизарной оси, дисбаланса функции щитовидной железы с задержкой повышения уровня ТТГ. Многочисленные программы скрининга подтверждают более высокую частоту транзиторного и перманентного врожденного гипотиреоза (ВГ) у недоношенных. Эволюция ВГ в транзиторную или постоянную форму у недоношенных детей непредсказуема.

Цель исследования – установить диагностическую значимость повторного определения уровня ТТГ и разработать оптимизированный алгоритм диагностики врожденного гипотиреоза у недоношенных новорожденных.

Материалы и методы. Проведено когортное одноцентровое проспективное исследование с оценкой клинико-anamnestических и лабораторных данных 459 новорожденных со сроком гестации менее 37 недель, родившихся в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» за период 2024–2025 гг. Получены образцы биологического материала (сухие пятна крови на тест-бланке) рутинного неонатального скрининга, также образцы крови на 15, 30 сутки жизни и в сроке достижения недоношенными новорожденными скорректированного гестационного возраста 38 недель с последующей оценкой уровня ТТГ в образцах. В группу контроля включены 69 доношенных новорожденных с массой тела, соответствующей

сроку гестации. В качестве материала для выполнения биохимических исследований использовали образцы капиллярной крови на бланках скрининг-теста и сыворотка крови. Получено информированное согласие законных представителей на участие в исследовании, одобрение этического комитета.

Определение концентрации ТТГ в образцах капиллярной крови на бланках скрининг-теста проведено методом иммунофлуоресценции, разобщенной во времени, с помощью диагностикумов DELFIA NeoTSH и DELFIA Neonatal Thyroxine (Т4 (Perkin Elmer, США). Для обработки проб использована автоматизированная лаборатория неонатального скрининга (Perkin Elmer, США). Измерение флуоресценции и расчет концентраций осуществлен с помощью многофункционального анализатора Victor 3 и программного обеспечения MultiCalc фирмы (Perkin Elmer, США). Измерение концентраций ТТГ, свободного тироксина (свТ4) в сыворотке крови выполнено методом иммуноферментного анализа по протоколу производителя.

Проведена оценка динамики концентрации ТТГ в пятне крови в группах исследования и контроля. При выявлении повышения концентрации ТТГ в сухих пятнах крови равное и превышающее референтный интервал (15 мМЕ/л в скрининге и в возрасте 15 суток, 6 мМЕ/л в возрасте старше 15 суток), выполнена уточняющая диагностика с определением концентрации ТТГ, свТ4 в сыворотке, УЗИ щитовидной железы.

Результаты. Проведен анализ перинатальных факторов, антропометрических показателей (длины, массы тела, окружности головы (ОГ) и грудной клетки (ОГК)), данных клинических и лабораторных исследований новорожденных в группах исследования. Доля мальчиков составила 53,8 %, девочек – 45,8 %. Отягощенный семейный анамнез по заболеваниям щитовидной железы матери выявлен у 23,9 % новорожденных. Отягощенный акушерский анамнез в виде самопроизвольных выкидышей, абортот отмечен у 35 % женщин. 24 % детей родилось вследствие экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), путем кесарева сечения 82,3 % новорожденных, в 15,8 % случаев – роды через естественные родовые пути. Группы были сопоставимы по полу, данным анамнеза (ЭКО, патологии щитовидной железы и применению лекарственных препаратов у матерей новорожденных для лечения патологии щитовидной железы).

Крайняя степень недоношенности (срок гестации менее 28 недель) выявлена у 36 % новорожденных группы исследования, доля младенцев со сроком гестации 29-31 неделя составила 25,3 %. В сроке 32-34 недель гестации родились 26,4 % детей, в сроке 35-36 недель и 6 дней 12,3 %. Экстремально низкую массу тела (ЭНМТ) при рождении (до 1000 г) имели 30,2 % детей, 28,2 % очень низкую массу тела (ОНМТ) (1000-1499 г), низкая масса тела (НМТ) (1500-2499 г) отмечена у 32,7 %, масса тела 2500 г и более 6,9 % от всех недоношенных. Среднее значение массы тела при рождении недоношенных было 1485 ± 613 г, длины тела $39,8 \pm 5,4$ см, ОГ $28,2 \pm 3,5$ см, ОГК $26 \pm 3,8$ см. Среднее значение массы при рождении в группе контроля составило 3333 ± 545 г, длины тела - $51,4 \pm 3,0$ см, ОГ $34,6 \pm 1,7$ см, ОГК $33,5 \pm 2,4$ см.

Сравнение уровней ТТГ в сухих пятнах крови в группах обследованных показало, что у недоношенных этот показатель во всех сроках взятия образцов был выше, чем у доношенных новорожденных. Медиана повторного результата уровня ТТГ в 15 суток в группе недоношенных составила 1,4 [0,7;2,4] мМЕ/л против 1 [0,7;1,5] мМЕ/л в группе доношенных новорожденных ($p=0,0062$). В возрасте 30 суток жизни в группе недоношенных зарегистрирована медиана ТТГ 1,3 [0,7;2,2] мМЕ/л против 1,2 [0,69;1,5] мМЕ/л в группе доношенных новорожденных. Статистически значимые различия уровня ТТГ между группами получены только в сроке 15 суток жизни. Вероятно, это связано с неоднородностью показателей ТТГ в когорте недоношенных новорожденных.

Выявлена тенденция к снижению уровня ТТГ по мере увеличения срока гестации у недоношенных детей. Рост срока гестации сопровождался снижением показателя ТТГ (коэффициент ранговой корреляции Спирмена между уровнем ТТГ и сроком гестации составлял $\rho=-0,149$ (95%-й ДИ: -0,237 – -0,057, $p<0,01$). Отмечено снижение уровня ТТГ у недоношенных новорожденных в скорректированном возрасте 38 недель (медиана показателя 1,7 [1,1;2,6] мМЕ/л) до скрининговой величины ТТГ в группе контроля (1,6 [0,8;2,48] мМЕ/л).

В группе недоношенных новорожденных выявлены различия в уровне ТТГ в зависимости от массы тела при рождении: медиана уровня ТТГ в скрининге в подгруппе с ЭНМТ составила 1,93 [1,1;3,3] мМЕ/л против 1,4 [0,8;2,6] мМЕ/л в подгруппе НМТ ($p=0,0098$). В 15 суток медиана уровня ТТГ в подгруппе с ЭНМТ составила 1,75 [1,3;1] мМЕ/л против 1,2 [0,6;1,9] мМЕ/л в подгруппе НМТ ($p=0,000$). Медианные значения ТТГ при различной массе тела новорожденных указывали на возможное

наличие тенденции к снижению уровня ТТГ с повышением веса младенцев. Данная гипотеза проверена на всех временных срезах при помощи критерия тенденций Джонкхир – Терпстра (JT). Только при скорректированном возрасте в 38 недель гипотеза о наличии тенденции отвергается, на предыдущих временных срезах она подтверждена: в скрининге JT= 30204,5 (p= 0,0017), в 15 суток JT= 26652,5, (p= 0,000), в 30 суток JT= 26811 (p= 0,0185). Таким образом, в группе недоношенных установлена отрицательная связь между массой тела и уровнем ТТГ.

Характер связи между уровнем ТТГ и массой тела при рождении у недоношенных сохранялся и для «срок гестации – уровень ТТГ». Это подтверждено полученными данными: на всех временных срезах, за исключением скорректированного возраста 38 недель, обнаружены статистически значимые различия в уровнях ТТГ недоношенных между подгруппами с различными сроками гестации: менее 28 недель гестации (подгруппа 1), 28-31 неделя и 6 дней (2 подгруппа) и более 32 недель гестации (подгруппа 3). Так в скрининговом исследовании медиана уровня ТТГ в подгруппе 1 составила 1,9 [1,1;3,2] мМЕ/л против 1,4 [0,8;2,5] мМЕ/л в подгруппе 3 (p=0,0338). В 15 суток медиана уровня ТТГ в подгруппе 1 составила 1,6 [0,9;2,8] мМЕ/л против 1,1 [0,6;1,8] мМЕ/л в подгруппе 3 (p=0,000). Медиана уровня ТТГ в 30 суток в подгруппе 2 составила 1,32 [0,5;2,6] мМЕ/л против 1,2 [0,7;1,8] мМЕ/л в подгруппе 3 (p=0,0304). На этих же временных срезах доказаны гипотезы о наличии тенденции к снижению уровня ТТГ при увеличении срока гестации при помощи критерия тенденций Джонкхир – Терпстра: в скрининге JT= 30732,5 (p= 0,0067), в 15 суток JT= 27221,5 (p=0,000), в 30 суток JT= 27009,5 (p= 0,0458).

При повышении концентрации ТТГ в сухих пятнах крови равное и превышающее референтный интервал, было выполнено определение уровней ТТГ, свТ4 в сыворотке крови, УЗИ щитовидной железы. Нарушение функции щитовидной железы выявлено у 31 недоношенного новорожденного (6,75 %), из которых: врожденный гипотиреоз – у 10 пациентов (2,18 % всех обследованных новорожденных), субклинический гипотиреоз – у 6 (1,31%), транзиторная тиреотропинемия – у 15 недоношенных новорожденных (3,3 %). Отсроченное повышение уровня ТТГ при его нормальных значениях при неонатальном скрининге имело место в 27 случаях (5,9 % всех обследованных недоношенных), 8 из которых по результатам уточняющей диагностики требовали назначения заместительной терапии левотироксином. Следует отметить, что только

у 2 из 10 недоношенных новорожденных диагноз ВГ был выставлен по результатам неонатального скрининга ввиду стойкого повышения ТТГ. Остальные 8 случаев ВГ были связаны с отсроченным повышением уровня ТТГ, и только повторное обследование новорожденных (15, 30 суток и скорректированный возраст 38 недель) позволило выявить заболевание с последующим назначением заместительной терапии левотироксином. Среди пациентов, получающих заместительную терапию, по результатам УЗИ гипоплазия щитовидной железы выявлена у 4, нормальные размеры органа отмечены у 4 новорожденных. Установлена зависимость нарушения функции щитовидной железы у недоношенных новорожденных от массы тела (между парами ЭНМТ и НМТ, $p=0,0001$) и от срока гестации (между парами менее 28 недель и более 32 недель гестации, $p=0,0005$).

Учитывая значительное количество случаев отсроченного повышения уровня ТТГ после нормальных значений неонатального скрининга среди недоношенных новорожденных, которые в последствии требовали назначения заместительной терапии, был проведен анализ сроков повышения данного показателя для оценки оптимальных сроков повторного обследования младенцев. Максимальное количество случаев отсроченного повышения уровня ТТГ зафиксировано в сроке 30 суток (55,2 %) против 19,4 % случаев в скрининге и 47,8 % случаев в скорректированном гестационном сроке 38 недель для недоношенных новорожденных со сроком гестации менее 34 недель.

Были построены ROC-кривые для оценки чувствительности и специфичности метода диагностики ВГ в группе недоношенных новорожденных при стандартном однократном скрининговом тестировании при рождении и при ретестировании в возрасте 30 суток, а также в скорректированном гестационном возрасте 38 недель глубоко недоношенных новорожденных.

Для показателя ТТГ рутинного скринингового теста площадь под ROC-кривой (AUC) составляла 0,818 (95%-й ДИ: 0,656-0,979). При стандартном пороговом значении для скрининга в 15 мМЕ/л отмечена чувствительность 40,0%, специфичность – 99,6%, для показателя ТТГ при повторном тестировании в возрасте 30 суток площадь под ROC-кривой (AUC) составила (с 95% ДИ) 0,944 (0,881-1), и, при пороге в 6 мМЕ/л, чувствительность повышалась до 75%, специфичность – 98,06%. В группе недоношенных со сроком гестации менее 34 недель дополнительное повторное тестирование в скорректированном гестаци-

онном возрасте 38 недель дополнительно повышало чувствительность метода = 33,33%, специфичность = 96,86%, площадь под ROC-кривой составила (с 95% ДИ) 0,736 (0,572-0,901).

Таким образом, предложенный алгоритм повторного тестирования недоношенных новорожденных в возрасте 1 месяца жизни, а глубоко недоношенных дополнительно и в скорректированном гестационном возрасте 38 недель, значительно увеличивает чувствительность скрининга на врожденный гипотиреоз, что позволяет своевременно назначить заместительную терапию.

Заключение/выводы. Метод стандартного однократного неонатального скрининга на ВГ в когорте недоношенных новорожденных демонстрирует низкую чувствительность ввиду физиологической незрелости гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, феномена отсроченного повышения ТТГ, влияния перинатальных факторов, что приводит к высокой частоте ложноотрицательных результатов первичного скринингового теста. Алгоритм повторного тестирования данной когорты новорожденных позволил дополнительно выявить младенцев с нарушением функции щитовидной железы с отсроченным повышением уровня ТТГ, обеспечить динамическое наблюдение до окончательного установления функции органа, а в случае необходимости, своевременно назначить заместительную терапию при подтверждении диагноза врожденный гипотиреоз.

Роль генов днРНК развитии сахарного диабета 2 типа

Кочетова О.В.¹, Авзалетдинова Д.Ш.², Кочетова Т.М.², Иванова Р.Ш.², Мухаметшина А.Р.², Корытина Г.Ф.¹

¹ИБГ УФИЦ РАН, Уфа, Россия

²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Введение. Длинные некодирующие РНК (днРНК) участвуют в эпигенетических механизмах контроля экспрессии генов, связанных с метаболизмом глюкозы и функцией β -клеток. Целью явился анализ экспрессии генов днРНК: *BDNF-AS*, *CDKN2B-AS1*, *HOTAIR*, *LINC00987*, *LUCAT1*, *SNHG5*, *TUG1* у пациентов с СД2 и в контроле. Материал и методы. РНК была выделена из мононуклеарных клеток периферической крови 71 пациента и 71 контроля. Синтез кДНК проведен с помощью набора «MMLV RT kit» Евроген. Исследование экспрессии генов днРНК проведено на приборе QuantStudio 3, со специфическими праймерами и флуоресцентными зондами «ДНК-Синтез». В качестве эндогенного контроля использован ген домашнего хозяйства *B2M*. Относительный уровень экспрессии оценивали методом ddCt. Различия в уровне экспрессии между пациентами и контролем рассчитывали с помощью критерия Манна-Уитни. Результаты. В общей группе пациентов с СД2 наблюдалось снижение уровней: *BDNF-AS* в 1.2 раза ($P < 0.0001$), *HOTAIR* в 1.5 раза ($P = 0.014$), *LINC00987* в 1.2 раза ($P = 0.038$), *SNHG5* в 1.3 раза ($P < 0.0001$), *TUG1* ($P = 0.006$). Повышение уровня днРНК в группе пациентов показано для: *CDKN2B-AS1* в 2 раза ($P < 0.0001$), *LUCAT1* в 1.2 раза ($P < 0.0001$). Анализ корреляций установил положительные корреляции между: *BDNF-AS* и ЛПНП, ммоль/л ($r^2 = 0.64$, $P = 0.001$), *HOTAIR* и глюкоза ммоль/л ($r^2 = 0.39$, $P = 0.03$) и отрицательную корреляцию между *LINC00987* и ЛПВП ($r^2 = -0.75$, $P = 0.04$). Анализ осложнений СД2 показал снижение уровня *SNHG5* у пациентов СД2 с нефропатией ($P = 0.002$) и снижение уровня *LUCAT1* у пациентов СД2 с гипертонией ($P = 0.02$). У пациентов с СД2 и ожирением наблюдалось повышение уровня *CDKN2B-AS1* в 2 раза ($P = 0.01$), повышение *HOTAIR* в 2 раза

($P=0.04$), повышение LUCAT1 в 1.2 раза ($P<0.0001$) и повышение в 3 раза TUG1 ($P=0.006$). Уровень SNHG5 был снижен в 2 раза среди пациентов СД2 с ожирением ($P=0.02$). Заключение Полученные ассоциации подчеркивают потенциал исследованных днРНК, как важных биомаркеров при диагностике и для мониторинга прогрессирования СД2.

Экспрессия генов стресса эндоплазматического ретикулума при старении и долголетии

Эрдман В.В.^{1,2}, Петинцева А.А.¹, Насибуллин Т.Р.¹,
Туктарова И.А.¹, Корытина Г.Ф.^{1,2}

¹Институт биохимии и генетики Уфимского федерального
исследовательского центра РАН, г. Уфа, Россия

²Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия

Введение. Качество жизни человека в преклонном возрасте и достижение здорового долголетия определяется адаптивными эндогенными условиями. Обширная система эндоплазматического ретикулума (ЭР) является физическим субстратом для процессов, принимающих участие в реакциях на внутренние и внешние стимулы. В условиях стресса ЭР запускается UPR-сигналинг, который через различные сигнальные пути запускает воспалительный ответ, окислительный стресс, апоптоз, аутофагию. Изменение с возрастом транскрипционной активности (ТА) генов стресса ЭР влияет на клеточный адаптивный статус.

С целью поиска молекулярных механизмов здорового старения и долголетия человека среди лиц разного возраста проведен анализ ТА генов стресса ЭР *PERC*, *MFN2*, *BECN1*, *SQSTM1*, *ATG5*, *PPARGC1A*.

Материалы и методы. Выборка из 152 здоровых индивидов в возрасте от 24 до 100 лет подразделена на группы лиц среднего, старческого возраста, долгожителей. ТА генов анализировалась в лейкоцитах с помощью ОТ-ПЦР-РВ. Кратность изменения экспрессии FR (fold regulation) генов между группами считалась статистически значимой при $P < 0,05$.

Результаты. ТА гена *PERC*, регулятора эукариотического фактора инициации трансляции (EIF2), снижается у лиц старческого возраста (FR=-1,95, P=0,003) и долгожителей (FR=-8,59, P=4,4E-08). ТА гена митофузина 2 *MFN2* снижена у лиц старческого возраста (FR=-2,15, P=9E-04) и долгожителей (FR=-3,18, P=5E-05). В группе долгожителей снижается ТА гена аутофагии *BECN1* (FR<-2,71, P<1,3E-04) и энергетического сенсора PGC-1 α *PPARGC1A* (FR<-2,66, P<0,01).

Выводы. Наблюдается снижение с возрастом ТА генов, контролирующих стресс ЭР через ослабление PERC-зависимого пути аутофагии и энергетического метаболизма. Полученные результаты могут иметь значение для разработки стратегий здорового старения и профилактики возрастных патологий.

Работа поддержана РФФ (Грант № 24-25-00179).

Полиморфизм гена *MDR1 (ABCB1)* и его взаимосвязь с риском развития гепатотоксических реакций у больных туберкулёзом лёгких

Алыменко М.А.¹, Валиев Р.Ш.¹, Валиев Н.Р.¹,
Рагулина В.А.², Гарбузова И.Э.³

¹КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
г. Казань, Россия

²ГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Курск, Россия

³НОУ ВО «Московский университет «Синергия», г. Москва, Россия

Введение

В настоящее время важной проблемой в лечении туберкулёза являются нежелательные реакции на противотуберкулёзные препараты, особенно гепатотоксические.

Актуальность исследований в этой области для разработки персонализированных подходов к лечению туберкулёза не вызывает сомнений, поскольку позволяет снизить количество нежелательных реакций, повысить эффективность терапии и сократить сроки лечения пациентов.

Цель исследования – изучить взаимосвязь полиморфных вариантов гена фермента биотрансформации ксенобиотиков *ABCB1* (3435T>C (rs1045642) с риском развития гепатотоксических реакций у больных туберкулёзом лёгких.

Материал и методы

Из 212 пациентов были сформированы две группы в зависимости от наличия или отсутствия гепатотоксических реакций на противотуберкулёзную терапию: 86 пациентов с выявленными реакциями и 126 пациентов без них.

Переносимость специфической химиотерапии оценивалась посредством анализа клинической картины, гепатотоксических реакций и лабораторных показателей, в частности содержания аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и уровня билирубина.

Генотипирование пациентов туберкулёзом лёгких проводилось в иммуногенетической лаборатории ООО «Томограф» (г. Курск).

Результаты

В ходе построенной логистической регрессионной модели было выявлено, что наличие генотипов ТТ или ТС (аллель Т) гена *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)) статистически значимо увеличивает риск гепатотоксических реакций при приёме противотуберкулёзных препаратов.

Заключение

Применённое в нашем исследовании фармакогенетическое тестирование позволяет идентифицировать группы пациентов с туберкулёзом лёгких, у которых существует повышенный риск развития гепатотоксических реакций, что может обеспечить индивидуализированный подход к лечению данных пациентов.

Генетика кишечной моторики как ключ к пониманию синдрома раздраженного кишечника

Леявина А.К.¹

¹Клиника Биоинженерия, г. Иркутск, Россия

Введение

Частота стула (ЧС) – наследуемый (7,0% в европейской и 5,6% в восточноазиатской популяциях [1]) количественный показатель моторики кишечника, указывающий на ее полигенную регуляцию. Геномные исследования выявили частичное пересечение генетических факторов, определяющих моторику кишечника, с генетикой синдрома раздражённого кишечника (СРК) и его коморбидных расстройств [2, 3].

Цель

Оценить вклад генетических локусов, ассоциированных с моторикой кишечника, в развитие СРК и связанных с ним коморбидных состояний, на основе анализа имеющихся генетических данных.

Материалы и методы

Проведен аналитический обзор трех крупномасштабных геномных исследований [1, 2, 3]. Генетика кишечной моторики изучена на основе GWAS ЧС: n=268 606 [1] и n=167 875 [2]. Для изучения генетической архитектуры СРК использован GWAS-метаанализ, включающий 65 840 случаев СРК и 788 652 контрольных субъекта [3]. Во всех исследованиях применялись методы GWAS, fine-mapping, LD-score regression, полигенные рисковые скоры (PRS), PheWAS и Mendelian randomization (MR) [1, 2, 3].

Результаты

Идентифицирован 21 геномно-значимый локус, ассоциированный с ЧС, включая fine-mapped варианты rs12407945 (*SLC35F3*) и rs12022782 (*XPR1*), участвующие в метаболизме витамина B1 и регуляции нейромоторики [1]. MR-анализ подтвердил причинно-следственную связь между генетически обусловленной ЧС и риском СРК [1]. GWAS-метаанализ СРК выявил 10 локусов риска, семь из которых новые, содержащие гены, связанные с иммунной регуляцией, нейрональной функцией и осью «кишечник-мозг» (*SUGT1*, *COPI*, *MED12*, *LRP1B*, *P2RY14*, *SHISA6*,

PRRC2A) [3]. PheWAS на основе PRS-СРК показал генетическую связь СРК с рядом расстройств, но причинно-следственная связь подтверждена только для большого депрессивного расстройства и невротизма [3].

Выводы

Полученные генетические данные подтверждают патофизиологическую ось «кишечная моторика → СРК → коморбидность»: генетически обусловленные нарушения моторики кишечника предрасполагают к СРК, который генетически связан с нейropsychиатрическими и соматическими состояниями. Интеграция GWAS-данных моторики кишечника и СРК позволяет уточнить молекулярные механизмы взаимодействия кишечника и мозга, определяя направления для изучения патогенеза СРК.

Список литературы

1. Díaz-Muñoz C, Bozzarelli I, Lopera-Maya EA. et al. Genetic dissection of stool frequency implicates vitamin B1 metabolism and other actionable pathways in the modulation of gut motility. *Gut*. 2026 Jan 20;gutjnl-2025-337059.
2. Bonfiglio F, Liu X, Smillie C. et al. GWAS of stool frequency provides insights into gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. *Cell Genom*. 2021 Dec 8;1(3):None.
3. Huang W, Zhang L, Ma Y. et al. Unraveling the genetic susceptibility of irritable bowel syndrome: integrative genome-wide analyses in 845 492 individuals: a diagnostic study. *Int J Surg*. 2025 Jan 1;111(1):210-220.

Современные проблемы преподавания медицинской генетики в высшей медицинской школе

Тактаров В.Г.¹

¹Московский медицинский университет «Реавиз», г. Москва, Россия

Введение

Целью исследования было сравнить объем и структуру базовых знаний студентов медицинских вузов Российской Федерации в рамках ФГОС 3++ при изучении дисциплины «Медицинская генетика». Подготовка современного врача требует более основательного подхода к получению знаний о механизмах наследственных факторов развития заболеваний.

Материалы и методы

Количество часов, содержание учебных программ и форм контроля изучали по данным из открытых источников (сайты ВУЗов). Исследовали структуру и содержательную часть программ медицинской генетики медицинских ВУЗах восьми федеральных округов РФ, а также Москвы и Санкт-Петербурга. Основное внимание уделялось сравнительному анализу учебных планов подготовки врачей по специальности 31.05.01 Лечебное дело, 31.05.02 Педиатрия, а также 31.05.03 Стоматология.

Результаты

Кафедры медицинской генетики сохранились всего в нескольких медицинских вузах Москвы и Санкт-Петербурга. Во всех остальных дисциплина «Медицинская генетика» читается, как правило, преподавателями кафедр неврологии и нейрохирургии с понятным акцентом на нейрогенетику и общие основы. У студентов-лечебников и будущих педиатров дисциплина входит в базовую часть учебного плана (не более 3 ЗЕТ), преподаётся в 6-7 либо в 7-8 семестре, соответственно. Студенты-стоматологи также изучают дисциплину, но не в базовой части, а в разделе, формируемом участниками образовательных отношений, в том же объёме. Программы дисциплины традиционны и не имеют существенных отличий. Степень интегрированности медико-генетических знаний в другие клинические дисциплины вариабельна.

Заключение

Медико-генетическая грамотность врача-специалиста является необходимым условием при оказании помощи в рамках современной персонализированной медицины. Недостаточная подготовка врача первого контакта обесценивает любые достижения в области клинической и лабораторной генетики. Развитие новых молекулярных и клеточных технологий диктует необходимость пересмотреть подход при подготовке студентов-медиков в вузе по дисциплине «Медицинская генетика».

Содержание

Роль длинных некодирующих РНК <i>H19</i> и <i>UCA1</i> в развитии рака мочевого пузыря.....	3
Роль различных методов молекулярно-генетического исследования в диагностике наследственных полипозных синдромов.....	5
Внехромосомная кольцевая ДНК при метастатическом колоректальном раке.....	7
Наследственные нарушения репарации ДНК: редкий клинико-генетический случай синдрома коккейна типа II, ассоциированного с мутацией <i>ERCC6</i>	9
Клиническая характеристика и критерии диагностики хроматинопатий: на примере синдромов Рубинштейна-Тейби и Корнелии Де Ланге.....	11
Сбалансированная транслокация хромосомы X с точкой разрыва в гене <i>DMD</i> как причина мышечной дистрофии у девочек	13
Синдром Холта – Орама с тетрадой Фалло: клинический случай.....	15
Синдром Канту: новый случай у новорожденного ребенка.....	17
Роль генетических вариантов в генах <i>DOCK11</i> , <i>NFKB2</i> и <i>C4B</i> в развитии аутоиммунного энцефалита у детей	19
Иммуногенетические маркеры связи COVID-19 и синдрома раздраженного кишечника.....	21
Анализ влияния генетических особенностей вируса гепатита В и аллелей генов <i>HLA</i> в развитии цирроза печени при вирусном гепатите В.....	23
Встречаемость аллелей <i>HLA</i> у пациентов с хроническим гепатитом С и их ассоциация с циррозом печени и ГЦК.....	25
Полигенная оценка риска развития аллергических заболеваний по данным анализа полиморфных вариантов в сайтах связывания микроРНК.....	27

Анализ гена <i>IL-6</i> , связанного с развитием ювенильного идиопатического артрита	29
Серия double-trouble случаев, выявленных в ходе исследования полных геномов пациентов с врожденными ихтиозами	34
Три патогенных аллеля – два случая синдрома Гиллеспи	36
ПГТ-М краниосиностоза. Возможности проведения и клинический случай	38
Биохимическая диагностика алкаптонурии методом газовой хромато-масс-спектрометрии	40
Впервые выявленный случай синдрома Германски–Пудлака 3 типа в Российской Федерации	42
Особенности гематологических состояний у младенцев с синдромом Дауна	44
Определение Т-В-клеточной клональности в дифференциальной диагностике лимфопролиферативных заболеваний	46
Частота и спектр различных вариантов в гетерогенной группе В-крупноклеточных лимфом у взрослых пациентов	48
Частота и спектр редких вариантов транслокаций t(9;22;v) в группе взрослых пациентов с ХМЛ	50
Характер хромосомных изменений при ВП-ОЛЛ с высокой гипердиплоидией у детей	52
Частота и спектр перестроек 11q23 (<i>KMT2A</i>) в группе взрослых пациентов с гемабластозами	53
Гематологические злокачественные новообразования при синдроме Ли–Фраумени	55
Генетические корреляты переключения внимания: анализ полиморфизма rs1176744 гена <i>HTR3B</i>	57
Полиморфизм rs10042486 гена <i>HTR1A</i> и его ассоциация с показателями тревожности	59
Роль комплексного гипоморфного аллеля в гене <i>TYR</i> в развитии глазокожного альбинизма 1 типа	61

Врожденные невусы: случайная находка или дебют синдрома.....	63
Спектр фенотипических проявлений вульгарного ихтиоза	65
Современная стратегия диагностики врожденного гипотиреоза у недоношенных новорожденных	67
Роль генов днРНК развитию сахарного диабета 2 типа.....	73
Экспрессия генов стресса эндоплазматического ретикулума при старении и долголетию.....	75
Полиморфизм гена <i>MDR1 (ABCB1)</i> и его взаимосвязь с риском развития гепатотоксических реакций у больных туберкулёзом лёгких.....	77
Генетика кишечной моторики как ключ к пониманию синдрома раздраженного кишечника	79
Современные проблемы преподавания медицинской генетики в высшей медицинской школе	81

**Сборник научных трудов
V ежегодной конференции
Московского общества
медицинских генетиков**

Подписано в печать 17.03.2026 г.
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Формат 60х90/16 Усл. печ. л. 5,4
Тираж 30 экз.

Отпечатано в типографии «Издательство Триумф»
<https://www.triumph.ru>, e-mail: books@triumph.ru